

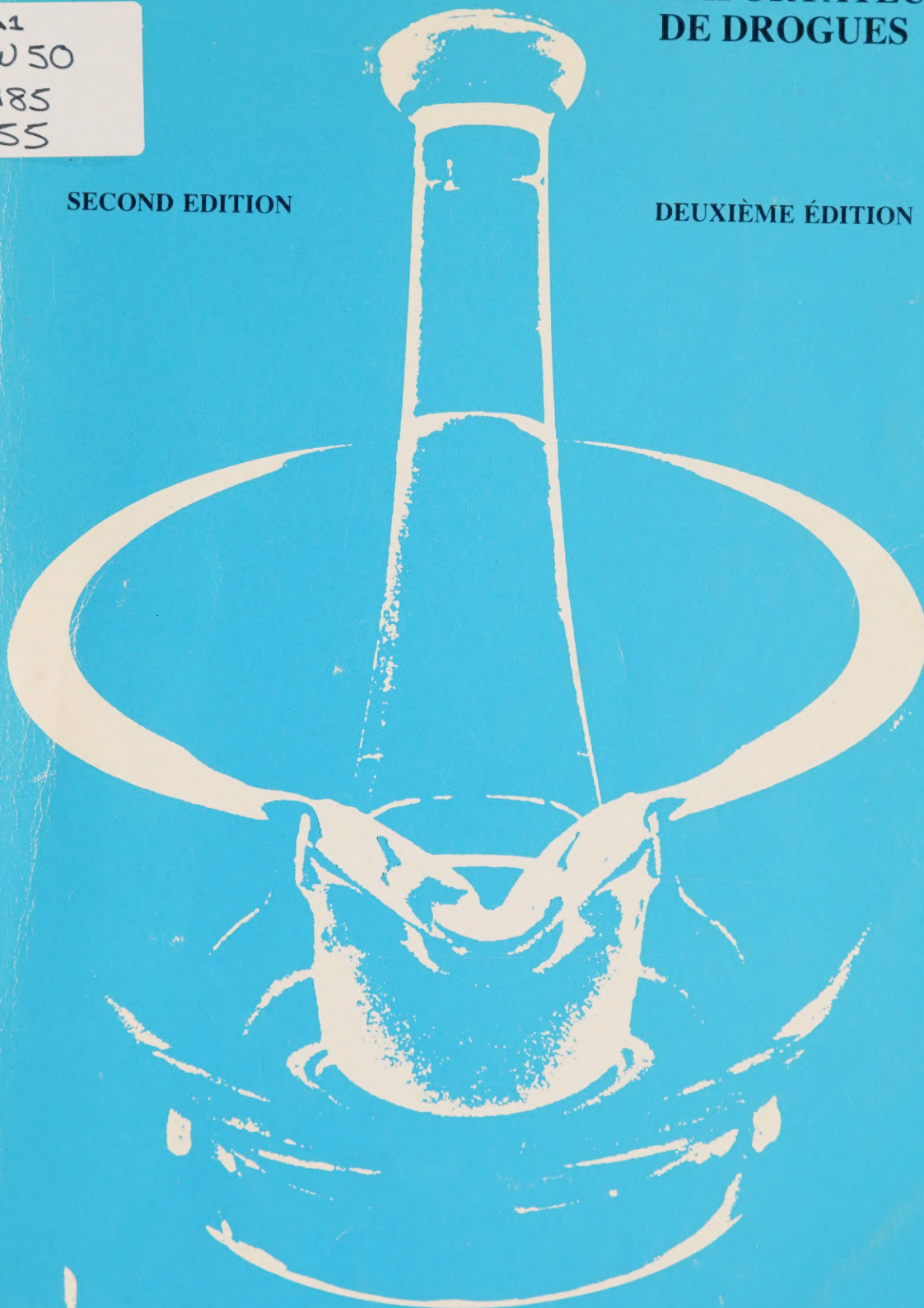
**GOOD MANUFACTURING
PRACTICES FOR
DRUG MANUFACTURERS
AND IMPORTERS**

**BONNES PRATIQUES DE
FABRICATION POUR
LES FABRICANTS ET
LES IMPORTATEURS
DE DROGUES**

CA1
HW 50
-1985
G55

SECOND EDITION

DEUXIÈME ÉDITION



**Health and Welfare
Canada**

**Santé et Bien-être social
Canada**

**GOOD
MANUFACTURING
PRACTICES FOR
DRUG MANUFACTURERS
AND IMPORTERS**

SECOND EDITION

**Published by authority of the
Minister of National Health and Welfare**

Health Protection Branch

CA 1
**BONNES
PRATIQUES DE
FABRICATION POUR
LES FABRICANTS ET
LES IMPORTATEURS
DE DROGUES**

DEUXIÈME ÉDITION

**Publication autorisée par le
Ministre de la Santé nationale et
du Bien-être social**

**Direction générale de la
protection de la santé**



© Minister of Supply and Services Canada

Available in Canada through

Authorized Bookstore Agents
and other bookstores

or by mail from

Canadian Government Publishing Centre
Supply and Services Canada
Ottawa, Canada, K1A 0S9

Catalogue No. H42-2/1-1985 Canada: \$8.50
ISBN 0-660-51799-X Other countries: \$10.20

Price subject to change without notice.

© Ministre des Approvisionnements et Services Canada

En vente au Canada par l'entremise de nos

agents libraires agréés
et autres librairies

ou par la poste au:

Centre d'édition du gouvernement du Canada
Approvisionnement et Services Canada
Ottawa, Canada K1A 0S9

N° de catalogue H42-2/1-1985 Canada: 8.50\$
ISBN 0-660-51799-X à l'étranger: 10.20\$

Prix sujet à changement sans avis préalable.

MEMBERS OF ADVISORY COMMITTEE/MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF

Canadian Animal Health Institute/Institut canadien de la santé animale

PARKS, Dr. V.J.V.

Canadian Cosmetic Toiletry and Fragrance Association/Association canadienne des cosmétiques, produits de toilette et parfums

BAKER, K.W.

DUVAL, P.

Canadian Pharmaceutical Association/Association pharmaceutique canadienne

SHARRAH, E.

WENSLEY, W.R.

Canadian Society of Hospital Pharmacists

FOWLER, Mrs. R.

Compressed Gas Association

JOHNSTON, S.

McKAY, J.

SPRAGUE, J.R.

Health Protection Branch/Direction générale de la protection de la santé

BROOKS, G.

HAYES, M.

SAURIOL, R.

CHEVALIER, F.

MOCANU, L.

SMYTH, J.R.

GHANI, S.

PIERGIOVANNI, Ms. A.

ZNAMIROWSKI, Dr. R.

ROWSELL, L.B. (Chairman/Président)

Observer/Observateur

TARDIF, R.

Pharmaceutical Manufacturers Association of Canada/Association canadienne de l'industrie du médicament

ARONSON, N.

QUINN, A.

SIMPSON, W.J.

Provincial Governments/Gouvernements provinciaux

McRAE, M.V.

Supply and Services Canada/Approvisionnement et Services Canada

KENNETT, R.C.

The Proprietary Association of Canada/L'Association canadienne des spécialités grand public

JALBERT, R.

SCHAAFSMA, P.



Digitized by the Internet Archive
in 2022 with funding from
University of Toronto

<https://archive.org/details/31761115566671>

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
GLOSSARY OF TERMS	2
APPLICATION	5
DEFINITIONS	5
SALE	6
PREMISES	7
EQUIPMENT	9
PERSONNEL	11
SANITATION	12
RAW MATERIAL TESTING	15
MANUFACTURING CONTROL	18
QUALITY CONTROL DEPARTMENT	25
PACKAGING MATERIAL TESTING	28
FINISHED PRODUCT TESTING	31
RECORDS	34
SAMPLES	39
STABILITY	41
STERILE PRODUCTS	45
APPENDICES	
APPENDIX A – MEDICAL GASES	51
APPENDIX B – PLANT MASTER FILES	64

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	
GLOSSAIRE	
APPLICATION	
DÉFINITIONS	
VENTE	
LOCAUX	
ÉQUIPEMENT	
PERSONNEL	
HYGIÈNE	
ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES	
CONTRÔLE DE LA FABRICATION	
SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ	
ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT	
ANALYSE DU PRODUIT FINI	
DOSSIERS	
ÉCHANTILLONS	
STABILITÉ	
PRODUITS STÉRILES	
APPENDICES	
APPENDICE A – GAZ MÉDICAUX	
APPENDICE B – FICHES MAÎTRESSES DE FABRICATION	

INTRODUCTION

SECOND EDITION

This document on Good Manufacturing Practices (GMP) refers to Division 2 of the Food and Drug Regulations.

The second edition was developed by the Health Protection Branch of the Department of National Health and Welfare in consultation with an Advisory Committee. This document states principles and practices of general applicability which are acceptable to the Health Protection Branch and should facilitate compliance by Manufacturers and Importers with the GMP Division of the Food and Drug Regulations. It should not be regarded as the only interpretation of the Regulations for Good Manufacturing Practices.

The Health Protection Branch will use this document as a guide in judging compliance with the GMP Division of the Regulations at the time of establishment inspections and other in-plant activities carried out under the authority of section 22 of the Foods and Drugs Act. Alternative means of complying with the GMP Division of the Regulations also will be considered during such activities.

This document is not intended to cover every conceivable case. It addresses itself to the requirements for GMP in the production and importation of drugs for human or veterinary use. This edition also contains an appendix providing an interpretation of the GMP Division of the Regulations for medical gases.

The second edition of the document also contains an appendix outlining information that may be incorporated into a Plant Master File (PMF). Manufacturers and importers frequently request that their drug suppliers prepare a PMF as a means of identifying that drugs produced at other premises are done so in accordance with the GMP. There was an identified need to indicate the type of information that should be incorporated into a PMF in order to make it meaningful.

Two other significant amendments to the first edition have been made. The INTERPRETATION of C.02.012(c) has been expanded to more clearly identify the systems a manufacturer or importer may employ to determine the GMP compliance of a third party supplier. The INTERPRETATION of C.02.020(1) has been amended to make provision for trade secret and confidential information contained in master production documents to be retained in Canada by a person other than the manufacturer or importer when the drug is produced by a third party.

For the easier identification of the statutory requirements within the text the Regulations have been incorporated in grey shaded areas.

INTRODUCTION

DEUXIÈME ÉDITION

Le présent document sur les Bonnes pratiques de fabrication (BPF) porte sur le titre 2 du Règlement sur les aliments et drogues.

La deuxième édition a été préparée par la Direction générale de la protection de la santé du ministère de la Santé nationale et du Bien-être social conjointement avec un comité consultatif. Ce document énonce les principes et pratiques d'application générale acceptables pour la Direction générale de la protection de la santé et qui devraient permettre aux fabricants et aux importateurs de se conformer plus facilement au titre des BPF du Règlement sur les aliments et drogues. Il ne devrait pas être considéré comme la seule interprétation du Règlement sur les Bonnes pratiques de fabrication.

La Direction générale de la protection de la santé utilisera ce document comme guide pour juger de la conformité au titre des BPF du Règlement au moment des inspections des installations et des autres activités menées en usine effectuées dans le cadre de l'article 22 de la Loi des aliments et drogues. Tout autre moyen utilisé afin de se conformer à la section du Règlement relatif aux BPF sera aussi considéré pendant ces activités.

Ce document ne vise pas à englober tous les cas possibles. Il porte sur les exigences de BPF pour la production et l'importation de drogues d'application humaine ou vétérinaire et, en appendice nouvellement inclus dans cette édition, sur les gaz médicaux.

Cette édition comprend également un appendice sur les fiches maîtresses de fabrication (FMF). Les FMF constituent un moyen de s'assurer que les médicaments ont été produits selon les exigences des BPF. Elles sont souvent demandées par les fabricants et les importateurs à leurs fournisseurs. Il s'est avéré nécessaire de préciser le genre de renseignements qu'une FMF valable devrait contenir.

Deux autres modifications introduites dans la deuxième édition sont à noter. L'interprétation de l'article C.02.012(c) contient des clarifications sur les différentes façons dont un fabricant ou un importateur peut vérifier que ses façonniers se conforment aux BPF. L'interprétation de l'article C.02.020(1) offre maintenant la possibilité à l'importateur ou au fabricant de faire conserver au Canada par un tiers indépendant les parties d'un document type de production considérées comme secrètes ou confidentielles.

Le Règlement figure maintenant sur fond gris, ce qui permet de le distinguer plus facilement des interprétations.

GLOSSARY OF TERMS

The following definitions may be useful to the reader:

BATCH — (lot de fabrication) a quantity of drug in dosage form, raw material or packaging material, homogeneous within specified limits, produced according to a single production order and as attested by the signatories to the order.

BULK DRUG — (drogue en vrac) unpackaged dosage form, usually in quantities larger than the largest commercially available package size.

DOSAGE FORM — (forme posologique) a drug product which has been processed to the point where it is now in a form which may be administered in individual doses.

DRUG — (Section 2 of the Act.) — (drogue) “Drug” includes any substance or mixture of substances manufactured, sold, or represented for use in (a) the diagnosis, treatment, mitigation or prevention of a disease, disorder, abnormal physical state, or the symptoms thereof, in man or animal, (b) restoring, correcting or modifying organic functions in man or animal, or (c) disinfection in premises in which food is manufactured, prepared or kept, or for the control of vermin in such premises.

Note: In this Division “drug” means drug in dosage form (C.02.002).

IN-PROCESS DRUG — (drogue semi-finie) any material or mixture of materials which must, to become a drug in dosage form, undergo further processing.

IN-PROCESS TESTING — (analyse en cours de fabrication) the examination or testing of any material or mixture of materials during the manufacturing process.

LABEL — (Section 2 of the Act.) — (étiquette) “Label” includes any legend, word or mark attached to, included in, belonging to or accompanying any food, drug, cosmetic, device or package.

LOT — (lot) a quantity of any drug in dosage form, a raw material or a packaging material, homogeneous within specified limits, constituting all or part of a single batch and identified by a distinctive lot number.

LOT NUMBER — (A.01.010(f)) — (numéro de lot) Any combination of letters, figures, or both, by which any food or drug can be traced in manufacture and identified in distribution.

MANUFACTURER — (Section A.01.010(g) of the Regulations) — (fabricant) “Manufacturer” except in Division (3) and Division (4) of Part C, means a person who under his own name, or under a trade, design or word mark, trade name or other name, word or mark controlled by him sells a food or drug and includes a firm, partnership, or corporation.

GLOSSAIRE

Les définitions suivantes peuvent être utiles au lecteur:

ANALYSE EN COURS DE FABRICATION — (in-process testing) examen ou essai de toute substance ou combinaison de substances au cours de la fabrication.

CONDITIONNEMENT — (packaging) opérations requises pour conditionner et étiqueter un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

DOCUMENTS-TYPES DE PRODUCTION — (master production document) documents comprenant les spécifications des matières premières, du matériel de conditionnement et de la forme posologique conditionnée, la formule-type et les procédures d'échantillonnage.

DROGUE — (Article 2 de la Loi.) — (drug) “drogue” comprend toute substance ou mélange de substances manufacturé, vendu ou représenté comme pouvant être employé a) au diagnostic, au traitement, à l'atténuation ou à la prévention d'une maladie, d'un désordre, d'un état physique anormal, ou de leurs symptômes, chez l'homme ou les animaux ou b) en vue de restaurer, corriger ou modifier les fonctions organiques chez l'homme ou les animaux, ou c) en vue de désinfecter des locaux où des aliments sont fabriqués, préparés ou gardés, ou en vue d'exterminer la vermine dans ces locaux.

Nota: sous le présent titre, “drogue” signifie une drogue sous une forme posologique (C.02.002).

DROGUE EN VRAC — (bulk drug) forme posologique non emballée, habituellement en quantité plus grande que celle du plus gros conditionnement disponible sur le marché.

DROGUE SEMI-FINIE — (in-process drug) toute substance ou combinaison de substances devant subir d'autres traitements pour devenir une drogue sous forme posologique.

ÉTIQUETTE — (Article 2 de la Loi.) — (label) “étiquette” comprend toute inscription, tout mot ou marque accompagnant un aliment, une drogue, un cosmétique, instrument ou colis, y attaché, y inclus ou y appartenant.

FABRICANT — (Article A.01.010(g) du Règlement) — (manufacturer) “fabricant” sauf dans le titre 3 et le titre 4 de la Partie C désigne une personne qui, sous son propre nom ou sous une marque, un dessin, des mots ou un nom de commerce ou de fabrique ou autre nom soumis à son contrôle, vend un aliment ou une drogue; ce mot comprend aussi une société, une association d'affaires, ou une compagnie.

Il est à noter que la définition de “fabricant” aux titres 3 et 4 du Règlement se lit de la façon suivante:

C.03.001(c) “fabricant” désigne une personne à laquelle a été accordée une licence selon les dispositions du présent TITRE.

It should be noted that the definition of “manufacturer” in Division 3 and Division 4 of the Regulations reads as follows:

C.03.001.(c) “manufacturer” means a person to whom a licence has been issued as provided in this DIVISION.

C.04.001.(d) “manufacturer” means a person to whom a licence has been issued as provided in this DIVISION.

MANUFACTURING — (fabrication) opérations requises pour fabriquer, préparer et préserver un seul lot ou batch of a drug in dosage form.

MANUFACTURING ORDER — (fiche de fabrication) instructions outlining in detail the materials and procedures required to manufacture, prepare and preserve a single lot or batch of a drug in dosage form.

MASTER FORMULA — (formule-type) a recipe or set of instructions outlining in detail the materials, procedures, and precautions required to produce a specified quantity of a drug in dosage form or packaged dosage form.

MASTER PRODUCTION DOCUMENT — (document-type de production) includes raw material, packaging material and packaged dosage form specifications, master formula and sampling procedures.

PACKAGING — (conditionnement) opérations requises pour package and label a single lot or batch of a drug in dosage form.

PACKAGING MATERIAL — (matériel de conditionnement) labels and those components in direct contact with the dosage form.

PACKAGING ORDER — (fiche de conditionnement) instructions outlining in detail the materials and special procedures required to package and label a single lot or batch of a drug in dosage form.

POTENCY — (teneur) the activity or amount of active moiety or any form thereof indicated by label claim to be present.

PURITY — (pureté) the extent to which a raw material or a drug in dosage form is free from undesirable or adulterating chemical, biological, or physical entities as defined by specification.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT — (service du contrôle de la qualité) a separate and distinct operation maintained by a manufacturer or importer and responsible only to management, which monitors the quality of production operations and exercises control over the quality of materials required for and resulting from those operations.

QUARANTINE — (quarantaine) effective restriction of the availability of material for use (physically or by system), until released by a designated authority.

C.04.001.(d) “fabricant” désigne une personne à laquelle a été accordée une licence selon les dispositions du présent TITRE.

FABRICATION — (manufacturing) opérations requises pour fabriquer, préparer et préserver un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

FICHE DE CONDITIONNEMENT — (packaging order) documents décrivant en détail le matériel et les méthodes spéciales nécessaires pour conditionner et étiqueter un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

FICHE DE FABRICATION — (manufacturing order) documents décrivant en détail le matériel et les méthodes pour fabriquer, préparer et préserver un seul lot ou lot de fabrication d'une drogue sous forme posologique.

FORME POSOLOGIQUE — (dosage form) drogue qui a été traitée au point d'être maintenant sous une forme qui peut être administrée en doses individuelles.

FORMULE-TYPE — (master formula) recette ou ensemble d'instructions décrivant en détail le matériel, les méthodes et les précautions nécessaires pour produire une quantité précise d'une drogue sous forme posologique ou sous forme posologique conditionnée.

LOT — (lot) quantité de toute drogue sous forme posologique, d'une matière première ou d'un matériel de conditionnement, homogène à l'intérieur de limites déterminées, formant en tout ou en partie un seul lot de fabrication et identifiée par un numéro de lot distinctif.

LOT DE FABRICATION — (batch) quantité de toute drogue sous forme posologique ou d'une matière première ou d'un matériel de conditionnement, homogène à l'intérieur de limites déterminées, fabriquée conformément à une commande unique de production sous l'attestation des signataires responsables de ladite commande.

MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT — (packaging material) étiquettes et éléments en contact direct avec la forme posologique.

MATIÈRE PREMIÈRE — (raw material) toute substance, autre qu'une drogue semi-finie ou que du matériel de conditionnement, destinée à être utilisée lors de la fabrication de drogues, y compris les substances qui apparaissent dans la formule-type mais qui sont absentes dans le produit fini.

NUMÉRO DE LOT — (A.01.010(f)) — (lot number) toute combinaison de lettres, de chiffres ou de lettres et de chiffres au moyen de laquelle tout aliment ou toute drogue peut être retracé au cours de la fabrication et identifié au cours de la distribution.

PURETÉ — (purity) critère qui indique dans quelle mesure une matière première ou une drogue sous forme posologique sont exemptes de substances chimiques, biologiques ou physiques non souhaitables ou adultérantes tel qu'il est défini dans la spécification.

RAW MATERIAL — (matière première) any substance, other than in-process drug or packaging material, intended to be used in the manufacture of drugs, including those that appear in the master formula but do not appear in the drug.

SELL — (Section 2 of the Act) — (vendre) “Sell” includes sell, offer for sale, expose for sale, have in possession for sale, and distribute.

QUARANTAINE — (quarantine) restriction réelle de la disponibilité de la substance à utiliser (par des moyens physiques ou par l’entremise d’un système) jusqu’à ce qu’une autorité désignée en accorde le débit.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ — (quality control department) service distinct maintenu par un fabricant ou un importateur qui relève uniquement de la direction et qui assure le contrôle de la qualité des opérations de production et des substances nécessaires à ces opérations ou qui en résultent.

TENEUR — (potency) l’activité ou la quantité de la fraction active ou toute autre forme de cette fraction déclarée sur l’étiquette.

VENDRE — (Article 2 de la Loi) — (sell) “vendre” comprend vendre, offrir en vente, exposer en vente, avoir en possession pour la vente et distribuer.

APPLICATION

C.02.001. This Division does not apply to any drug listed or described in Schedule C or D to the Act.

C.02.030. The provisions of sections C.02.025, C.02.027 and C.02.028 do not apply to medical gases.

APPLICATION

C.02.001. Le présent titre ne s'applique pas à une drogue visée à l'annexe C ou D de la Loi.

C.02.030. Les articles C.02.025, C.02.027 et C.02.028 ne s'appliquent pas aux gaz médicaux.

DEFINITIONS

C.02.002. In this Division,

“drug” means a drug in dosage form; (**drogue**)

“importer” means a person who imports into Canada a drug for the purpose of sale; (**importateur**)

“medical gas” means any gas or mixture of gases manufactured, sold or represented for use as a drug; (**gaz médical**)

“packaging material” includes a label; (**matériel de conditionnement**)

“produce” means to manufacture, prepare, preserve, package, label, test or store a drug for the purpose of sale; (**produire**)

“quality control department” means a quality control department referred to in section C.02.013; (**service du contrôle de la qualité**)

“specification” means a detailed description of a raw material, packaging material or drug that includes:

- (a) all properties and qualities that are relevant to the manufacture, packaging and use of a drug including the identity, potency and purity of the raw material, packaging or drug,
- (b) a detailed description of the methods used for testing and examination of the raw material, packaging material or drug, and
- (c) tolerances for the properties and the qualities of the raw material, packaging material or drug. (**spécifications**)

DÉFINITIONS

C.02.002. Dans le présent titre:

“drogue” désigne une drogue sous une forme posologique; (**drug**)

“gaz médical” désigne tout gaz ou mélange de gaz fabriqué ou vendu pour servir de drogue ou présenté comme pouvant servir de drogue; (**medical gas**)

“importateur” désigne une personne qui importe une drogue au Canada pour l'y vendre; (**importer**)

“matériel de conditionnement” comprend une étiquette; (**packaging material**)

“produire” signifie fabriquer, préparer, conserver, conditionner, étiqueter, analyser ou entreposer une drogue en vue de la vendre; (**produce**)

“service du contrôle de la qualité” désigne un service du contrôle de la qualité visé à l'article C.02.013; (**quality control department**)

“spécifications” désigne une description détaillée d'une matière première, d'un matériel de conditionnement ou d'une drogue, qui donne:

- a) les propriétés et les qualités qui ont rapport à la fabrication, au conditionnement et à l'utilisation de la drogue, y compris l'identité, la teneur et la pureté de la matière première, du matériel de conditionnement ou de la drogue,
- b) une description détaillée des méthodes d'analyse et d'examen de la matière première, du matériel de conditionnement ou de la drogue, et
- c) les limites de tolérance des propriétés et des qualités de la matière première, du matériel de conditionnement ou de la drogue. (**specification**)

SALE

C.02.003. No manufacturer or importer shall sell a drug unless it has been produced in accordance with the requirements of this Division.

VENTE

C.02.003. Il est interdit à un fabricant ou à un importateur de vendre une drogue qui n'a pas été produite conformément aux exigences du présent titre.

PREMISES

C.02.004. The premises in which a lot or batch of a drug is produced shall be designed, constructed and maintained in a manner that:

- (a) permits the operations therein to be performed under clean, sanitary and orderly conditions;
- (b) permits the effective cleaning of all surfaces therein; and
- (c) prevents the contamination of the drug and the addition of extraneous material to the drug.

RATIONALE

The design and construction of a building for pharmaceutical production must incorporate features which prevent hazards that might adversely affect the quality of the drug. These features provide suitable environmental conditions, promote good sanitary practices, permit adequate cleaning and sanitation, minimize migration of extraneous material, prevent access to insects and other animals, and allow employees to fulfil their duties.

Regular maintenance is required to prevent deterioration of premises.

INTERPRETATION

1. The premises prevent entry of insects and other animals, the migration of extraneous material from the outside and from one area to another within the building:
 - i) doors, windows, walls, ceilings and floors are such that no holes or cracks are evident (other than those intended by design);
 - ii) doors giving direct access to the exterior from manufacturing and packaging areas are used for emergency purposes only;
 - iii) production areas are segregated from non-production areas and individual manufacturing and packaging areas are clearly defined and segregated if necessary;
 - iv) systems that control airborne contaminants are provided to all production areas where raw materials or drugs are exposed.
2. In areas where raw materials, in-process materials or drugs are exposed, the following apply to the extent necessary to prevent contamination:

LOCAUX

C.02.004. Les locaux dans lesquels un lot ou un lot de fabrication d'une drogue est produit doivent être conçus, construits et entretenus de manière:

- a) à permettre l'exécution des opérations d'une façon propre, hygiénique et ordonnée;
- b) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent, et
- c) à empêcher la contamination de la drogue ou l'introduction de toute matière étrangère à la drogue.

PRINCIPE

La conception et la construction d'une usine pour la production de drogues doivent comporter des caractéristiques qui préviennent tout risque susceptible de nuire à la qualité de la drogue. Ces diverses caractéristiques fournissent des conditions environnementales convenables, encouragent les bonnes pratiques hygiéniques, permettent un nettoyage et une hygiène adéquats, minimisent la migration de substances étrangères, empêchent l'accès des insectes et d'autres animaux aux locaux et permettent aux employés de remplir leurs fonctions.

Un entretien régulier est nécessaire pour prévenir la détérioration des locaux.

INTERPRÉTATION

1. Les locaux empêchent la pénétration d'insectes et d'autres animaux, la migration de substances étrangères de l'extérieur à l'intérieur et d'une aire à l'autre de l'usine:
 - i) les portes, fenêtres, murs, plafonds et planchers sont tels qu'ils ne présentent ni cavités ni fissures (autres que celles prévues lors de leur conception);
 - ii) les portes des aires de fabrication et de conditionnement qui donnent directement sur l'extérieur ne sont utilisées qu'en cas d'urgence;
 - iii) les aires de production sont séparées des autres aires et les aires de fabrication et de conditionnement individuelles sont clairement définies et isolées, si nécessaire;
 - iv) les systèmes qui contrôlent les contaminants provenant de l'air ambiant sont prévus dans toutes les aires de production où les matières premières ou les drogues sont exposées.
2. Dans les aires où les matières premières, les substances semi-finies ou les drogues sont exposées, les points suivants s'appliquent dans la mesure où ils sont nécessaires pour prévenir la contamination:

- | | |
|--|---|
| <p>i) floors, walls and ceilings permit cleaning. Brick, cement blocks and other porous materials are sealed;</p> <p>ii) floors, walls, ceilings and other surfaces are hard, smooth and free of sharp corners where extraneous material can collect;</p> <p>iii) joints are sealed between walls, ceilings and floors;</p> <p>iv) pipes, light fittings, ventilation points and other services do not create surfaces which cannot be cleaned;</p> <p>v) screened and trapped floor drains are provided if required;</p> <p>vi) air filters are periodically checked and replaced when required.</p> <p>3. Temperature and humidity are controlled if required so that drugs are not adversely affected during production.</p> <p>4. Wash-up and toilet facilities are of a type that permit good sanitary practices and are ventilated.</p> <p>5. Working spaces allow the orderly and logical placement of equipment and material.</p> <p>6. Outlets for liquids and gases used in the production of drugs are clearly identified as to their content.</p> <p>7. Premises are maintained in a good state of repair.</p> | <p>i) les planchers, murs et plafonds peuvent être nettoyés; les briques, blocs de béton et autres matières poreuses sont scellés;</p> <p>ii) les planchers, murs, plafonds et autres surfaces sont durs, lisses et exempts d'angles aigus où des substances étrangères peuvent s'accumuler;</p> <p>iii) les joints sont scellés entre les murs, plafonds et planchers;</p> <p>iv) les tuyaux, appareils d'éclairage, points d'aération et autres éléments des services ne présentent pas de surfaces qui ne peuvent être nettoyées;</p> <p>v) des égouts de sol grillagés et munis de siphons sont fournis au besoin;</p> <p>vi) les filtres à air sont vérifiés périodiquement et remplacés au besoin.</p> <p>3. La température et l'humidité sont contrôlées, lorsque nécessaire, afin que les drogues ne soient pas affectées pendant la production.</p> <p>4. Les salles qui renferment les lavabos et les toilettes sont d'un type qui permet de bonnes pratiques hygiéniques et sont aérées.</p> <p>5. Les espaces de travail permettent le rangement ordonné et logique de l'équipement.</p> <p>6. Les sorties d'écoulement des liquides et des gaz utilisés pour la production des drogues sont clairement identifiées quant à leur contenu.</p> <p>7. Les locaux sont gardés en bon état.</p> |
|--|---|

EQUIPMENT

C.02.005. The equipment with which a lot or batch of a drug is produced shall be designed, constructed, maintained, operated and arranged in a manner that

- (a) permits the effective cleaning of its surfaces;
- (b) prevents the contamination of the drug and the addition of extraneous material to the drug; and
- (c) permits it to function in accordance with its intended use.

RATIONALE

The purpose of these requirements is to prevent the contamination of drugs by other drugs, dust and foreign material such as rust, lubricant and particles coming from the equipment.

Problems of this nature may arise from poor maintenance, misuse of equipment, exceeding equipment capacity and from the use of worn-out equipment.

Equipment arranged in an orderly manner permits cleaning of adjacent areas and does not interfere with other processing operations. It also minimizes circulation of personnel and optimizes flow of material.

INTERPRETATION

1. The design, construction and location of equipment permit cleaning, sanitizing and inspection:
 - i) parts in contact with raw materials, in-process materials or drugs are accessible to cleaning or are removable;
 - ii) tanks used in processing liquids and ointments are equipped with fittings that can be dismantled and cleaned;
 - iii) filter assemblies are designed for easy dismantling;
 - iv) equipment is located at a distance from other equipment and walls sufficient to permit cleaning of the equipment and adjacent area;
 - v) the base of immovable equipment is adequately sealed along points of contact with the floor.
2. Equipment does not contribute to the addition of extraneous material to the drug:
 - i) surfaces that come in contact with raw materials, in-process materials or drugs are smooth and made of

ÉQUIPEMENT

C.02.005. L'équipement servant à la production d'un lot ou d'un lot de fabrication d'une drogue doit être conçu, fabriqué, entretenu, utilisé et disposé de façon

- a) à permettre le nettoyage efficace de toutes les surfaces qui s'y trouvent;
- b) à empêcher la contamination de la drogue et l'introduction de toute matière étrangère à la drogue; et
- c) à fonctionner selon son usage voulu.

PRINCIPE

Le but de ces exigences est de prévenir la contamination des drogues par d'autres drogues, par de la poussière et par des substances étrangères comme la rouille, des lubrifiants et des particules provenant de l'équipement.

Les problèmes de cette nature découlent souvent d'un mauvais entretien, d'une utilisation inadéquate de l'équipement, d'une surestimation de sa capacité et de l'utilisation d'appareils usés.

La disposition ordonnée de l'équipement permet le nettoyage des aires contiguës et ne nuit pas aux autres opérations de traitement. Elle réduit le va-et-vient du personnel et optimise le déplacement des matières.

INTERPRÉTATION

1. La conception, la construction et l'emplacement de l'équipement permettent le nettoyage, la désinfection et l'inspection de celui-ci:
 - i) ses différents éléments, en contact avec les matières premières, les matières semi-finies ou les drogues sont accessibles ou amovibles pour les nettoyer;
 - ii) les réservoirs utilisés pour le traitement des liquides et des pommades sont munis d'assemblages qui peuvent être démontés et nettoyés;
 - iii) l'assemblage des filtres est conçu pour qu'ils soient faciles à démonter;
 - iv) l'équipement est placé à une distance suffisante d'autre équipement et des murs pour permettre le nettoyage de l'équipement et de l'aire adjacente;
 - v) la base des appareils fixes est scellée adéquatement au plancher aux points de contact.
2. L'équipement ne contribue pas à l'incorporation de matières étrangères à la drogue:
 - i) les surfaces en contact avec les matières premières, les substances semi-finies ou les drogues sont lisses et fabriquées d'un matériel non toxique, résistant à la cor-

material which is non-toxic, corrosion resistant, non-reactive to the drug being manufactured and capable of withstanding repeated cleaning or sanitizing;

ii) the design is such that the possibility of a lubricant or other maintenance material contaminating the drug is minimized;

iii) wooden equipment and equipment made of material prone to shed particles or to harbor bacteria do not come in contact or contaminate raw materials, in-process materials or drugs;

iv) chain drives and transmission gears are enclosed or properly covered;

v) tanks, hoppers and other similar manufacturing equipment are equipped with covers.

3. Equipment is operated in a manner that prevents contamination:

i) ovens, autoclaves and other similar equipment contain only one raw material, in-process material or drug at a time, unless precautions are taken to prevent contamination;

ii) equipment is not operated where contaminants may fall into the material;

iii) equipment is placed to optimize flow of material and minimize circulation of personnel.

4. Equipment is maintained in a good state of repair when in use:

i) where a potential for the contamination of the drug being produced exists, surfaces are free from cracks, peeling paint and other defects;

ii) gaskets are functional;

iii) the use of temporary devices such as tape is to be avoided;

iv) parts in contact with drugs are maintained in such a manner that drugs are produced within specifications.

rosion, non réactif à la drogue fabriquée et capable d'être soumises à des nettoyages et à des désinfections répétés;

ii) la conception du matériel est telle qu'elle minimise la possibilité qu'un lubrifiant ou que d'autres substances d'entretien contaminent la drogue;

iii) les pièces en bois et l'équipement fabriqué de toute substance susceptible de perdre des particules ou de retenir les bactéries ne viennent pas en contact avec les matières premières, les substances semi-finies ou les drogues ou ne les contaminent pas;

iv) les chaînes et les engrenages de transmission sont placés dans un espace clos où adéquatement recouverts;

v) les réservoirs, trémies et autres appareils de fabrication semblables sont munis de couvercles.

3. L'équipement est utilisé de façon à prévenir toute contamination:

i) les fours, autoclaves et autres appareils semblables ne contiennent qu'une matière première, qu'une substance semi-finie ou qu'une drogue à la fois, à moins que des précautions ne soient prises pour prévenir la contamination;

ii) l'équipement n'est pas utilisé en des endroits où des contaminants peuvent tomber dans les matières traitées;

iii) l'équipement est disposé de façon à faciliter le déplacement des matières et à réduire le va-et-vient du personnel.

4. L'équipement est gardé en bon état lorsqu'il est utilisé:

i) s'il y a possibilité de contamination de la drogue produite, on n'observe sur les surfaces de l'équipement, ni peinture pelée, ni fissures, ni autres défauts;

ii) les joints sont fonctionnels;

iii) le recours à des expédients temporaires, comme l'emploi de ruban adhésif, doit être évité;

iv) les pièces en contact avec les drogues sont maintenues en bon état de façon à produire des drogues qui satisfont aux spécifications.

PERSONNEL

C.02.006. Every lot or batch of a drug shall be produced under the supervision of personnel who, having regard to the duties and responsibilities involved, have had such technical, academic and other training as the Director considers satisfactory in the interests of the health of the consumer or purchaser.

RATIONALE

People are the most important element of any pharmaceutical operation, for without the proper staff with the right attitude and the right training, it is almost impossible to produce good quality drugs.

It is essential that qualified personnel be employed to supervise the production of drugs. Operations involved in the manufacture of drugs are highly technical in nature and require constant vigilance, attention to details and a high degree of competence on the part of employees.

Inadequate training of personnel, or the absence of an appreciation of the importance of production control, often accounts for the failure of a product to meet the required standards.

INTERPRETATION

1. Individuals in charge of the manufacturing department and the quality control department:
 - i) hold a university or equivalent degree in a science related to the work being carried out;
 - ii) have practical experience in their responsibility area.
2. Individuals responsible for packaging operations, including control over printed packaging materials and withdrawal of bulk drugs:
 - i) are persons qualified by training and experience;
 - ii) are directly responsible to the person in charge of the manufacturing department or a person having the same qualifications.

Note: No distinction will be made between personnel qualified by many years of experience or by university training, if after examining the situation it is decided that the individual's extensive experience compensates for any shortcomings in academic training and that the person can be considered sufficiently qualified.

PERSONNEL

C.02.006. Chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue doit être produit sous la surveillance d'un personnel qui, sur le plan des fonctions et responsabilités en cause, a reçu une formation technique, une formation théorique de même qu'un autre type de formation que le Directeur juge satisfaisantes dans l'intérêt de la santé du consommateur ou de l'acheteur.

PRINCIPE

L'être humain constitue l'élément le plus important de toute entreprise pharmaceutique. En effet, sans un personnel adéquat ayant reçu une formation convenable et faisant preuve d'un bon comportement, il est presque impossible de produire des drogues de bonne qualité.

Il est essentiel que la surveillance de la production des drogues soit effectuée par du personnel compétent. Les opérations de fabrication des drogues sont de nature très technique et nécessitent une vigilance constante, un souci du détail et un niveau élevé de compétence de la part du personnel.

Une formation inadéquate du personnel, ou l'incompréhension de l'importance d'une production contrôlée expliquent souvent la non-conformité d'un produit aux normes requises.

INTERPRÉTATION

1. Les personnes responsables du Service de la fabrication et du Service du contrôle de la qualité:
 - i) détiennent un diplôme universitaire ou de niveau équivalent, dans une science connexe au travail effectué;
 - ii) possèdent l'expérience requise en relation avec leur champ de responsabilité.
2. Les personnes responsables des opérations de conditionnement, y compris le contrôle du matériel de conditionnement imprimé et le retrait des drogues en vrac:
 - i) sont des personnes qualifiées par leur formation et leur expérience;
 - ii) relèvent directement de la personne responsable du Service de la fabrication ou d'une personne ayant les mêmes qualités et titres.

Nota: On ne fera aucune distinction entre le personnel qualifié par un grand nombre d'années d'expérience et celui qui a une formation universitaire lorsqu'une étude de la situation démontre que l'expérience étendue de la personne en question compense pour une formation universitaire incomplète. Dans un tel cas, la personne peut être considérée comme suffisamment qualifiée.

SANITATION

C.02.007.(1) Every person who produces a drug shall have a written sanitation program that shall be implemented under the supervision of qualified personnel.

(2) The sanitation program referred to in subsection (1) shall include

(a) cleaning procedures for the premises where the drug is produced and for the equipment used in the production of the drug;

(b) instructions on the sanitary production of drugs and the handling of materials used in the production of drugs.

RATIONALE

Sanitation in a pharmaceutical plant influences the quality of drug products as well as employee attitude. The quality of a drug product demands that it be produced in an area that is free from environmental contamination and free from contamination with another drug.

A written sanitation program provides some assurance that levels of cleanliness of the plant are maintained and that the provisions of Sections 8 and 11 of the Food and Drugs Act are satisfied.

INTERPRETATION

1. A written sanitation program is available on the premises of every person who produces a drug.
2. The sanitation program contains procedures that outline:
 - i) cleaning requirements applicable to all production areas of the plant, with emphasis on manufacturing areas that require special attention;
 - ii) cleaning requirements applicable to processing equipment;
 - iii) cleaning intervals;
 - iv) cleaning agents, their concentration and equipment to be used;
 - v) outside contractor's responsibilities;
 - vi) disposal procedures for waste material and debris;
 - vii) pest control measures;
 - viii) precautions required to prevent contamination of a drug when rodenticides, insecticides and fumigation agents are used;

HYGIÈNE

C.02.007.(1) La personne qui produit une drogue doit avoir un programme écrit d'hygiène appliqué sous la surveillance d'un personnel compétent.

(2) Le programme d'hygiène visé au paragraphe (1) doit comprendre

a) les méthodes de nettoyage des locaux et de l'équipement servant à la production de la drogue;

b) des instructions sur la production des drogues dans des conditions hygiéniques et la manutention du matériel utilisé dans cette production.

PRINCIPE

L'hygiène qui règne dans une usine pharmaceutique a une influence sur la qualité des drogues de même que sur l'attitude du personnel. Pour obtenir une drogue de bonne qualité, il faut qu'elle soit produite dans une aire non contaminée par le milieu ambiant ou par une autre drogue.

Un programme d'hygiène écrit donne une certaine assurance que le niveau de propreté de l'usine sera maintenu et que les dispositions des articles 8 et 11 de la Loi des aliments et drogues seront respectées.

INTERPRÉTATION

1. Toute personne qui produit une drogue possède dans ses locaux un programme écrit sur l'hygiène.
2. Le programme d'hygiène contient des méthodes qui décrivent:
 - i) les exigences de nettoyage applicables à toutes les aires de production de l'usine avec accent sur les aires de fabrication nécessitant une attention spéciale;
 - ii) les exigences de nettoyage applicables à l'équipement de fabrication;
 - iii) les intervalles de nettoyage;
 - iv) les agents de nettoyage, leur concentration et l'équipement à utiliser;
 - v) les responsabilités de tout contractant de l'extérieur;
 - vi) les procédés visant à disposer des déchets et des débris;
 - vii) les mesures de lutte antiparasitaire;
 - viii) les précautions requises afin de prévenir la contamination d'une drogue lorsque des rongicides, des insecticides et des agents de fumigation sont utilisés;

ix) microbial and environmental monitoring procedures and limits in areas where susceptible products are manufactured;

x) the personnel responsible for carrying out cleaning procedures.

3. The sanitation program is implemented and is effective in preventing unsanitary conditions.

4. Individuals who supervise the implementation of the sanitation program are:

i) persons qualified by training or experience;

ii) directly responsible to a person having the qualifications described under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1.

5. Dusty operations are segregated.

ix) les méthodes relatives au contrôle microbien et au contrôle environnemental, y compris les limites acceptables, dans les aires où des produits vulnérables sont fabriqués;

x) le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.

3. Le programme d'hygiène est appliqué et est efficace pour prévenir les conditions non hygiéniques.

4. Les personnes qui surveillent l'application du programme d'hygiène sont:

i) des personnes qualifiées par leur formation ou leur expérience;

ii) relèvent directement d'une personne ayant les qualités et titres décrits à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1.

5. Les opérations poussiéreuses sont effectuées dans des endroits séparés.

C.02.008.(1) Every person who produces a drug shall have, in writing, minimum requirements of health, hygienic behaviour and clothing for personnel in order to ensure the clean and sanitary production of the drug.

(2) No person who

(a) is affected with or is a carrier of a disease in a communicable form, or

(b) has an open lesion on any exposed surface of the body

shall have access to any area where a drug during any stage of its production is exposed.

C.02.008.(1) La personne qui produit une drogue doit posséder, par écrit, des exigences minimales relatives à la santé ainsi qu'au comportement et à l'habillement du personnel afin d'assurer la production de la drogue dans des conditions hygiéniques.

(2) Il est interdit à une personne

a) atteinte ou porteuse d'une maladie transmissible, ou

b) qui présente une plaie ouverte sur une surface exposée de son corps,

d'avoir accès à une zone où est exposée une drogue à une étape quelconque de sa production.

RATIONALE

Employees' health, their behaviour and clothing may contribute to the contamination of the product.

Poor personal hygiene will nullify the best sanitation program and greatly increase the risk of product contamination.

INTERPRETATION

1. Minimum requirements of health are available in writing and provide for:

i) pre-employment medical examination;

ii) assessment of employee's health prior to return to their place of employment following an absence due to illness involving a communicable disease;

iii) action to be taken in the event of a positive diagnosis or a case suspected of being hazardous to consumers of the products;

PRINCIPE

La santé des employés, leur comportement et leurs vêtements peuvent contribuer à la contamination du produit.

Une mauvaise hygiène personnelle réduira à néant le meilleur programme d'hygiène et augmentera considérablement le risque de contamination du produit.

INTERPRÉTATION

1. Les exigences minimales relatives à la santé sont disponibles par écrit et prévoient:

i) un examen médical des employés avant leur entrée en fonction;

ii) une évaluation de la santé des employés avant leur retour au travail à la suite d'une absence due à une maladie transmissible;

iii) les mesures à prendre dans le cas d'un diagnostic positif ou en présence d'un cas susceptible de présenter un danger pour les consommateurs des produits;

- iv) routine supervisory check system of employees.
2. The hygiene program clearly defines clothing requirements and hygiene procedures for company personnel and visitors:
- i) where a potential for the contamination of a raw material, in-process material or drug exists, individuals wear clean clothing and protective covering;
 - ii) eating, smoking, or any unhygienic practices are not permitted in processing areas;
 - iii) requirements concerning personal hygiene, with emphasis on hand hygiene are outlined and followed by employees;
 - iv) requirements concerning cosmetics and jewelry worn by employees are outlined and observed by employees.

- iv) un programme d'examen régulier des employés.
2. Le programme d'hygiène définit clairement les exigences relatives au vêtement ainsi que les règles d'hygiène applicables au personnel de la compagnie et aux visiteurs, notamment:
- i) le port de vêtements propres et de couvre-chef de protection, lorsqu'il y a risque de contamination des matières premières, des matières en cours de fabrication ou des drogues;
 - ii) l'interdiction de manger, de fumer ou de se livrer à des pratiques non hygiéniques sur les lieux de traitement;
 - iii) les exigences décrites et à suivre relatives à l'hygiène personnelle, tout spécialement à la propreté des mains;
 - iv) les exigences décrites et à suivre relatives à l'utilisation des cosmétiques et au port de bijoux.

RAW MATERIAL TESTING

C.02.009.(1) Each lot or batch of raw material shall be tested against the specifications for that raw material prior to its use in the production of a drug.

(2) No lot or batch of raw material shall be used in the production of a drug unless that lot or batch of raw material complies with the specifications for that raw material.

(3) Notwithstanding subsection (1), water may, prior to the completion of its tests under that subsection, be used in the production of a drug.

(4) Where any property of a raw material is subject to change on storage, no lot or batch of that raw material shall be used in the production of a drug after its storage unless the raw material is retested after an appropriate interval and complies with its specifications for that property.

(5) Where the specifications referred to in subsections (1), (2) and (4) are not prescribed, they shall

(a) be in writing;

(b) be acceptable to the Director who shall take into account the specifications contained in any publication mentioned in Schedule B to the Act; and

(c) be approved by the person in charge of the quality control department.

RATIONALE

The testing of raw materials before their use has three objectives:

1. to confirm the identity of the raw material;
2. to provide assurance that the quality of the drug in dosage form will not be altered by raw material defects;
3. to obtain assurance that the raw materials have the characteristics that will provide the desired quantity or yield in a given manufacturing process.

INTERPRETATION

1. Specifications are of pharmacopoeial, or equivalent, status.
2. Where a recognized compendium (Schedule B, Food and Drugs Act) contains a specification for microbial content, that requirement is included.

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

C.02.009.(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première doit être analysé en fonction des spécifications de cette matière première, avant d'être utilisé dans la production d'une drogue.

(2) Un lot ou un lot de fabrication d'une matière première ne peut être utilisé dans la production d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications de cette matière première.

(3) Nonobstant le paragraphe (1), l'eau peut, avant la fin de l'analyse visée à ce paragraphe, être utilisée dans la production d'une drogue.

(4) Si une propriété d'une matière première est susceptible de s'altérer au cours de l'entreposage, aucun lot ni lot de fabrication de cette matière ne peut être utilisé, après avoir été entreposé, dans la production d'une drogue, à moins que la propriété n'ait été de nouveau analysée après un intervalle approprié et trouvée conforme aux spécifications établies à son égard.

(5) Si les spécifications visées aux paragraphes (1), (2) et (4) ne sont pas prescrites, elles doivent

a) être par écrit;

b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications énoncées dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et

c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

PRINCIPE

L'analyse des matières premières, avant leur utilisation, poursuit trois objectifs:

1. confirmer leur identité;
2. fournir l'assurance que la qualité de la drogue sous forme posologique ne sera pas modifiée à cause de matières premières altérées;
3. obtenir l'assurance que les matières premières possèdent les caractéristiques nécessaires pour fournir la quantité ou le rendement escomptés au cours d'une fabrication donnée.

INTERPRÉTATION

1. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.
2. Lorsqu'une pharmacopée reconnue (Annexe B, Loi des aliments et drogues) contient une spécification relative à la teneur microbienne, cette exigence est incluse.

3. The accuracy, and precision of test methods not of pharmacopoeial, or equivalent status are established and documented.
4. Any raw material subject to chemical or physical changes is quarantined, evaluated and appropriately tested prior to use, if held in storage for more than two years after the original analytical tests. Any raw material subject to chemical or physical change over a shorter period is evaluated before use, in accordance with the shorter period established.

C.02.010.(1) The testing referred to in Section C.02.009 shall be performed on a sample taken

(a) after receipt of each lot or batch of raw material on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form; or

(b) subject to subsection (2), before receipt of each lot or batch of raw material on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form, if

(i) that person

(A) has evidence satisfactory to the Director to demonstrate that raw materials sold to him by the vendor of that lot or batch of raw material are consistently manufactured in accordance with and consistently comply with the specifications for those raw materials, and

(B) undertakes periodic complete confirmatory testing with a frequency satisfactory to the Director, and

(ii) the raw material has not been transported or stored under conditions that may affect its compliance with the specifications for that raw material.

(2) After a lot or batch of raw material is received on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form, the lot or batch of raw material shall be tested for identity.

3. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.
4. Toutes les matières premières susceptibles de subir des modifications chimiques ou physiques sont gardées en quarantaine, évaluées et soumises de nouveau à des analyses appropriées avant leur utilisation si elles ont été entreposées durant plus de deux ans après les analyses originales. Toute matière première susceptible de subir des modifications chimiques ou physiques sur une plus courte période est évaluée avant son utilisation en fonction de la période établie.

C.02.010.(1) Les analyses visées à l'article C.02.009 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé

a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières dans les locaux de la personne qui transforme celles-ci en forme posologique; ou

b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou lot de fabrication de matières premières dans les locaux de la personne qui transforme celles-ci en forme posologique,

i) si cette personne

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que les matières premières qui lui ont été vendues par le vendeur du lot ou du lot de fabrication sont fabriquées d'une façon constante selon les spécifications établies pour ces matières et qu'elles s'y conforment de manière constante, et

(B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

ii) si les matières premières n'ont pas été transportées ni entreposées dans des conditions pouvant modifier leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication de matières premières reçu dans les locaux de la personne qui transforme celles-ci en forme posologique, doit être soumis à une analyse d'identité.

RATIONALE

Regulation C.02.010(1)(b) outlines requirements that must be met if the testing is done before receipt on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form. Positive identification of all raw materials received on the premises of the person who compounds a raw material into dosage form is also required.

INTERPRETATION

The testing is performed on a sample taken after receipt on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form.

PRINCIPE

Le règlement C.02.010(1)(b) décrit les exigences à satisfaire lorsque l'analyse est faite avant que les matières premières n'arrivent dans les locaux de la personne qui transforme les matières premières en forme posologique.

INTERPRÉTATION

Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après sa réception dans les locaux de la personne qui transforme la matière première en forme posologique.

Note: For tests other than identity tests, regulation C.02.010(1)(b) outlines conditions to be met, should the manufacturer, (see A.01.010(g)), importer or compounder choose to rely on the test results provided by the vendor.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing is performed on every fifth lot received or two lots a year, whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent alterations to the potency, purity and physical characteristics of the raw material. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records for shipping and receiving are available and contain:

- the type of packaging to be employed;
- labelling requirements;
- mode of transportation;
- seal of package;
- verification required to ensure that each package has not been tampered with and that there are no damaged containers;
- evidence that special shipping requirements have been met (e.g. refrigeration).

Nota: Pour les analyses autres que les analyses d'identité, le règlement C.02.010(1)(b) décrit les conditions auxquelles le fabricant (voir A.01.010(g)), l'importateur ou le façonnier doit se soumettre s'il choisit de se fier aux résultats des analyses fournis par le vendeur.

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des analyses complètes sont effectuées périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots par année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot quelconque est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Les conditions de transport et d'entreposage doivent être telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur, de la pureté et des caractéristiques physiques des matières premières. Afin de démontrer que ces conditions sont observées, il faut des modes de fonctionnement normalisés et des dossiers relatifs à l'expédition et à la réception qui contiennent:

- le type de conditionnement à utiliser;
- les exigences relatives à l'étiquetage;
- le mode de transport;
- la façon de sceller le contenant;
- la vérification requise pour garantir que chaque contenant n'a pas été ouvert et qu'il n'y a pas de contenants endommagés;
- les preuves que les exigences spéciales relatives à l'expédition sont observées (e.g. réfrigération).

MANUFACTURING CONTROL

C.02.011. Every person who produces a drug shall have written procedures, prepared by qualified personnel, that, if followed, ensure that the drug will meet the specifications for that drug and each lot or batch of that drug shall be produced in compliance with those procedures.

RATIONALE

This Regulation requires that a number of measures be taken to maintain the integrity of a drug product from the moment the various relevant raw materials enter the plant to the time the finished dosage form is released for sale. These measures seek to eliminate as many sources of error as possible so that only those drugs which have met established specifications are distributed.

INTERPRETATION

1. Written procedures are available to ensure that all raw materials and packaging materials are:
 - i) identified by lot number, receiving number or laboratory control number, and are accounted for by records;
 - ii) held in quarantine and so identified until released by the quality control department;
 - iii) stored in conditions that will preserve their quality;
 - iv) stored in locations separated and removed from immediate manufacturing areas;
 - v) adequately labelled as to identity.
2. Processing operations are covered by master formulae which are prepared by and subject to independent checks by persons having the qualifications described under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1.
3. Master formulae are written to provide not less than 100% of label claim.
4. Each batch processed is effectively governed by an individually numbered manufacturing order verified by qualified personnel (see Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1) and prepared from the master formula by such means as to prevent errors in copying or calculation. The manufacturing order is adjusted in the quantity of an active raw material whenever the assay value of that raw material is found to be less than 97% of the assay value on which the master formula was based.

CONTRÔLE DE LA FABRICATION

C.02.011. La personne qui produit une drogue doit posséder, par écrit, des méthodes établies par un personnel compétent qui, si elles sont suivies, garantissent que la drogue est conforme à ses spécifications et que chaque lot ou chaque lot de fabrication de cette drogue est produit selon ces méthodes.

PRINCIPE

Ce Règlement exige qu'un certain nombre de mesures soient prises pour maintenir l'intégrité d'une drogue à partir du moment où les diverses matières premières pertinentes arrivent dans l'usine jusqu'au moment où la forme posologique finie est libérée pour être vendue. Ces mesures visent à éliminer le plus grand nombre de sources d'erreurs possibles afin que seules les drogues qui répondent aux spécifications établies soient distribuées.

INTERPRÉTATION

1. Il doit exister des méthodes écrites pour que toutes les matières premières et le matériel de conditionnement soient:
 - i) identifiés par un numéro de lot, un numéro de réception ou un numéro de contrôle de laboratoire et comptabilisés dans les dossiers;
 - ii) gardés en quarantaine et identifiés comme tel jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère;
 - iii) entreposés dans des conditions propres à préserver leur qualité;
 - iv) entreposés dans une aire distincte et à l'écart des aires de fabrication immédiates;
 - v) étiquetés de façon appropriée quant à leur identité.
2. Les opérations de traitement sont assujetties à une formule-type qui doit être préparée et soumise à des vérifications indépendantes par des personnes ayant les qualités et titres décrits à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1.
3. Les formules-type sont établies de manière à fournir pas moins de 100% de la teneur déclarée sur l'étiquette.
4. Chaque lot de fabrication traité est régi de façon efficace par une fiche de fabrication portant son propre numéro, vérifiée par un personnel qualifié (voir l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1) et préparée à partir de la formule-type de façon à prévenir les erreurs de transcription ou de calcul. La fiche de fabrication doit être modifiée relativement à la quantité d'une matière première active lorsque la valeur obtenue à l'analyse de cette matière première est inférieure à 97% de la quantité requise selon la formule-type établie.

5. In addition to other requirements, the manufacturing order specifies the following:
 - i) the calculated adjustments referred to in item number 4;
 - ii) the theoretical yield of the batch at appropriate stages of the process, the final theoretical yield, and the deviations allowed;
 - iii) the quality requirements at appropriate stages of the process;
 - iv) the name and reference to the specification for each raw material.
6. Written procedures ensure that:
 - i) all raw materials dispensed for processing are labelled as to identity and quantity, and where possible, grouped for each batch;
 - ii) each raw material added to a batch is subjected to one or more checks for identity and quantity by persons having the qualifications outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2;
 - iii) as it becomes available during the process, the following information is included on or with the manufacturing order:
 - the actual yield of the batch at appropriate stages of processing and the actual final yield;
 - the actual results of the quality checks performed at appropriate stage of the process;
 - the raw material lot number, receiving number or laboratory control number;
 - confirmation by a person having the qualifications outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2 of each ingredient added to a batch;
 - the initials of personnel performing each step of the process;
 - the identification of the specific major equipment used to process the drug;
 - iv) batches or lots are not combined without approval of the quality control department;
 - v) all containers of in-process or bulk drugs are adequately labelled as to identity;
 - vi) all bulk drugs received or processed are accounted for and held in quarantine until released by the quality control department;

5. Outre les autres exigences, la fiche de fabrication indique:
 - i) les corrections calculées mentionnées au point numéro 4;
 - ii) le rendement théorique d'un lot de fabrication aux étapes appropriées de traitement, le rendement théorique final et les écarts permis;
 - iii) les exigences de qualité aux étapes appropriées du traitement;
 - iv) la désignation et le renvoi à la spécification applicable pour chaque matière première.
6. Les méthodes écrites garantissent que:
 - i) toutes les matières premières distribuées pour le traitement sont étiquetées pour en indiquer l'identité et la quantité et, dans la mesure du possible, groupées pour chaque lot de fabrication;
 - ii) chaque matière première ajoutée à un lot de fabrication est vérifiée une ou plusieurs fois pour l'identité et la quantité, par des personnes ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2;
 - iii) à mesure qu'ils deviennent disponibles au cours du traitement, les renseignements suivants doivent être inclus dans les fiches de fabrication ou doivent les accompagner:
 - le rendement réel d'un lot de fabrication aux étapes appropriées du traitement, et le rendement réel final;
 - les résultats réels des vérifications de la qualité effectuées aux étapes appropriées du traitement;
 - les numéros de lot, de réception ou de contrôle de laboratoire de la matière première;
 - la confirmation par une personne ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2, de l'addition de chaque ingrédient au lot de fabrication;
 - les initiales des personnes qui exécutent chaque étape du traitement;
 - l'identification de l'équipement spécifique principal utilisé pour traiter la drogue;
 - iv) les lots ou les lots de fabrication ne sont pas combinés sans l'autorisation du service du contrôle de la qualité;
 - v) tous les contenants de drogues semi-finies ou en vrac sont convenablement étiquetés en regard de l'identité;
 - vi) toutes les drogues en vrac reçues ou traitées sont comptabilisées et gardées en quarantaine jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité les libère;

- vii) bulk drugs and in-process drugs are stored and transported under conditions designated by the quality control department to preserve their quality and safety;
- viii) all measuring devices are regularly checked for accuracy, and records maintained;
- ix) equipment is located so that manufacturing operations undertaken in a common area are compatible.
7. Written procedures ensure that printed packaging materials are:
- i) stored in a limited access area;
 - ii) restricted to designated personnel;
 - iii) supervised by persons having the qualifications outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2;
 - iv) withdrawn against a packaging order;
 - v) issued and checked by persons having the qualifications outlined under Regulation C.02.006 INTERPRETATION 2;
 - vi) identified in such a way as to be readily distinguishable during the packaging operation.
8. All packaging operations including affixing labels to containers are performed according to comprehensive and detailed written operating procedures or specifications, which shall include the identification of equipment used to package the drug, the adequate separation of packaging lines packaging different drugs and disposal procedures for unused printed packaging materials. Packaging orders are individually numbered.
9. Written instructions also ensure that:
- i) the initials of personnel supervising the packaging operations and withdrawal of bulk drugs are recorded on the packaging order;
 - ii) every package of a drug is identified by a lot number;
 - iii) all finished products are held in quarantine and so identified until released by the quality control department;
 - iv) finished products are stored and transported under conditions specified by the quality control department to preserve their quality and safety;
- vii) les drogues en vrac et semi-finies sont entreposées et transportées conformément aux conditions prescrites par le service du contrôle de la qualité, afin d'en préserver la qualité et l'innocuité;
- viii) tous les instruments de mesure sont vérifiés régulièrement afin d'en établir l'exactitude, et les dossiers correspondants sont tenus;
- ix) l'équipement est disposé de façon à ce que les opérations de fabrication ayant lieu dans une aire commune soient compatibles.
7. Les méthodes écrites garantissent que le matériel de conditionnement imprimé est:
- i) entreposé dans une aire à accès restreint;
 - ii) accessible uniquement au personnel désigné;
 - iii) surveillé par des personnes ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2;
 - iv) retiré de l'aire à accès restreint sur présentation d'une fiche de conditionnement;
 - v) émis et vérifié par des personnes ayant les qualités et titres mentionnés à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 2;
 - vi) identifié de façon à être facilement reconnaissable pendant l'opération de conditionnement.
8. Toutes les opérations de conditionnement, y compris la pose des étiquettes sur les contenants sont exécutées conformément à des spécifications ou à des méthodes écrites, complètes et détaillées, y compris l'identification de l'équipement utilisé pour conditionner la drogue, la séparation convenable des chaînes de conditionnement où l'on procède au conditionnement de drogues différentes, et la façon de disposer du matériel de conditionnement imprimé non utilisé. Les fiches de conditionnement sont numérotées individuellement.
9. Des instructions écrites garantissent également que:
- i) les initiales du personnel qui surveille les opérations de conditionnement et les quantités de drogues en vrac sorties de l'entrepôt figurent sur la fiche de conditionnement;
 - ii) chaque contenant d'une drogue est identifié par un numéro de lot;
 - iii) tous les produits finis sont gardés en quarantaine et identifiés comme tels jusqu'à leur libération par le service du contrôle de la qualité;
 - iv) les produits finis sont entreposés et transportés dans les conditions prescrites par le service du contrôle de la qualité afin d'en préserver la qualité et l'innocuité;

v) used and unused printed packaging materials are accounted for;

vi) equipment is located so that packaging operations undertaken in a common area are compatible.

v) le matériel de conditionnement imprimé utilisé et non utilisé fait l'objet d'une comptabilité;

vi) l'équipement est disposé de façon à ce que les opérations de conditionnement entreprises dans une aire commune soient compatibles.

C0.02.012. Every manufacturer and importer of a drug shall maintain

(a) a system of control that permits complete and rapid recall of any lot or batch of the drug that is on the market;

(b) a program of self-inspection; and

(c) a system designed to ensure that any lot or batch of the drug produced on premises other than his own is produced in accordance with the requirements of this Division.

C0.02.012. Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent tenir

a) un système de contrôle qui permet le retrait rapide et complet de tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue qui se trouve sur le marché;

b) un programme d'auto-inspection; et

c) un système visant à garantir que tout lot ou tout lot de fabrication de la drogue qui est produit dans des locaux autres que les siens, est produit conformément aux exigences du présent titre.

RATIONALE

The purpose of a recall is to remove from the market a drug product that represents an undue hazard.

Drugs which have left the premises of a manufacturer and importer can be found in a variety of locations. Depending on the severity of the hazard, it may be necessary to recall a product to one level or another. Manufacturers and importers are expected to be able to recall at any level.

This Regulation also requires manufacturers and importers to maintain a program of self-inspection. The purpose of the self-inspection program is to detect and to correct any weakness in the quality assurance system of the company. For drugs produced on premises other than their own, a system is required to ensure that the requirements of this Division are met.

INTERPRETATION

1. A recall system is in place which ensures that:

i) any action taken to recall a product suspected or known to be defective is prompt and in accordance with a pre-determined plan. The procedures to be followed are in writing and known to all who may be concerned;

ii) person or persons responsible to initiate and coordinate all recall activities are identified;

iii) the recall procedure is capable of being put into operation at any time, during and outside normal working hours;

iv) the recall procedure outlines the means of notifying and implementing a recall and of deciding its extent;

PRINCIPE

Le retrait a pour but de retirer du marché une drogue qui représente un risque indu.

Les drogues qui ont quitté les locaux d'un fabricant et d'un importateur peuvent se retrouver dans une variété d'endroits. Selon la gravité du danger, il peut être nécessaire de retirer un produit du marché à un niveau ou à un autre. Les fabricants et les importateurs doivent pouvoir le faire à n'importe quel niveau.

Ce règlement exige aussi que les fabricants et les importateurs aient un programme d'auto-inspection. Le programme d'auto-inspection a pour but de déceler et de corriger toute faiblesse du système d'assurance de la qualité de la société. Un système doit permettre de vérifier que les drogues produites ailleurs que dans l'usine de cette société satisfont aux exigences du présent titre.

INTERPRÉTATION

1. Un système de retrait du marché en vigueur assure que:

i) toute mesure prise pour retirer du marché un produit soupçonné d'être défectueux ou reconnu comme tel s'applique sans délai et conformément à un plan prédéterminé. Les procédures à suivre sont écrites et connues de tous ceux que cela concerne;

ii) la personne ou les personnes responsables d'entreprendre et de coordonner toutes les activités de retrait du marché sont identifiées;

iii) la procédure de retrait peut être amorcée n'importe quand, pendant les heures normales de travail et en dehors de ces heures;

iv) la procédure de retrait décrit les moyens à utiliser pour avertir et appliquer un retrait du marché et décider de sa portée;

v) account is taken of any products in transit and any samples distributed when the recall is initiated;

vi) the progress and efficacy of a recall is assessed at intervals;

vii) provisions are made for the handling and disposition of recalled drugs;

viii) the Health Protection Branch is notified of the recall.

2. A self inspection program appropriate to the type of operations of the company, in respect to drugs, ensures compliance with Division 2 of the Food and Drug Regulations;

i) a comprehensive written procedure is available and describes the functions of the self-inspection program;

ii) the program of a manufacturer engaged in processing a drug from raw material through to the drug in dosage form addresses itself to all aspects of the operation. Where manufacturers are engaged only in packaging and/or distributing drugs produced by another manufacturer, the written program covers only those aspects of the operations over which the manufacturer exercises control on his premises;

iii) periodic self-inspections are carried out;

iv) written reports of the findings of the inspection are prepared. (See C.02.024(1));

v) written reports of the corrective action taken are available.

3. Drugs offered for sale in Canada, regardless of whether they are domestically produced or imported, must meet the requirements of the GMP Division of the Regulations.

A Canadian manufacturer or importer may determine the compliance of a contract manufacturer who produces drugs for him (contract producer) in several ways).

The most suitable system for determining compliance is an actual inspection; however, inspections are not always feasible, especially when the contract producer is in a distant country. Alternate systems for assessment are given (see i through iv).

Sufficient information to evaluate the continuing compliance of the contract producer to each of the requirements of the GMP Division of the Regulations should be gathered and an assessment made. In each case the dosage form capability of the contract producer should be specified.

v) l'on tient compte de tout produit en transit et de tout échantillon distribué lorsque le retrait du marché est amorcé;

vi) le cheminement et l'efficacité d'un retrait du marché sont évalués à certains intervalles;

vii) des dispositions sont prises quant à la manutention et à la façon de disposer des drogues retirées du marché;

viii) la Direction générale de la protection de la santé est prévenue du retrait du marché.

2. Un programme d'auto-inspection adapté au type d'opérations de la société, en ce qui a trait aux drogues, voit à ce que la société se conforme au titre 2 sur les Bonnes pratiques de fabrication du Règlement des aliments et drogues:

i) il existe un document écrit détaillant les objectifs du programme d'auto-inspection;

ii) le programme d'auto-inspection d'un fabricant traite de tous les aspects des opérations relatives à la fabrication d'une drogue depuis les matières premières jusqu'à la forme posologique. Dans le cas des fabricants et des importateurs qui se limitent au conditionnement ou à la distribution des drogues produites par un autre fabricant, le programme ne porte que sur les aspects des opérations sur lesquelles ils exercent un contrôle dans leurs locaux;

iii) des auto-inspections sont effectuées périodiquement;

iv) des rapports écrits portant sur les résultats de l'inspection sont rédigés (voir C.02.024(1));

v) des rapports écrits sur les mesures correctives prises sont disponibles.

3. Toute drogue vendue au Canada, qu'elle soit de production domestique ou importée, doit être conforme au titre des BPF du Règlement sur les aliments et drogues.

Un fabricant ou un importateur canadien peut vérifier de plusieurs façons si un façonnier qui lui fournit des drogues (producteur contractuel) se conforme à ce titre.

Le système le plus approprié pour vérifier la conformité consiste à effectuer une inspection des locaux; cependant, les inspections ne sont pas toujours possibles surtout lorsque le producteur contractuel est situé dans un pays éloigné. D'autres méthodes d'évaluation sont prévues (voir i à iv inclusivement).

La vérification de la conformité du producteur contractuel à chacune des prescriptions de la section du Règlement relatif aux BPF exige une quantité suffisante de renseignements en plus d'une évaluation. Dans chaque cas, la capacité du producteur contractuel à fournir la forme posologique doit être précisée.

The type of information the Canadian manufacturer or importer should have under each system follows. These systems may be used alone or in combination in order to fulfil the requirement.

- i) The Canadian manufacturer or importer makes an on-site inspection of the contract producer.

The following points should be noted:

- The person(s) performing the inspection should be technically qualified;
- The person performing the inspection should prepare a detailed written report on the inspection. This narrative should comment on each of the headings of each section of the GMP Division of the Regulations;
- The person performing the inspection should make a judgment on any deficiencies of the contract producer with the GMP Division of the Regulations and sign and date the report.

- ii) The Canadian manufacturer or importer obtains a Plant Master File on the contract producer.

When a Plant Master File (PMF) is chosen as the system for retaining evidence that the conditions under which the drug was produced are in conformance with the GMP Division of the Regulations, the PMF should be prepared in a standardized format. The suggested format is found in Appendix B entitled “Plant Master Files” and includes a resume of the information required under each heading. Alternatively, an existing contract producer’s PMF may be cross-referenced to the GMP Division of the regulations using a Plant Master File Index. A copy may be found at the end of Appendix B Plant Master Files.

The PMF should be reviewed by a technically qualified person in his employ. This employee should attest to the fact that the PMF shows that the contract producer is in conformance with the GMP Division of the Regulations.

- iii) The Canadian manufacturer or importer makes a request and receives copies of inspection reports from the health authority responsible for the inspection of the contract producer.

Les types de renseignements que le fabricant ou l’importateur canadien doit relever en vertu de chacun des systèmes sont décrits ci-dessous. Ces systèmes peuvent être utilisés seuls ou combinés afin de remplir les conditions requises.

- i) Le fabricant ou l’importateur canadien effectue une inspection des locaux du producteur contractuel.

Les points suivants doivent être observés:

- Les personnes chargées de faire l’inspection doivent posséder les compétences techniques requises;
- La personne qui fait l’inspection doit préparer un rapport détaillé écrit de l’inspection. Ce document doit porter sur chacune des rubriques de chaque article de la section du Règlement relatif aux BPF;
- La personne qui fait l’inspection doit émettre un jugement sur toute incapacité du producteur contractuel à se conformer au titre des BPF du Règlement, puis signer et dater le rapport.

- ii) Le fabricant ou l’importateur canadien obtient une fiche maîtresse de fabrication portant sur les opérations du producteur contractuel.

Lorsque la fiche maîtresse de fabrication (FMF) est le système choisi pour établir la preuve que les conditions de production de la drogue sont conformes au Règlement relatif aux BPF, elle doit être préparée selon un format normalisé. L’appendice B intitulé “Fiches maîtresses de fabrication” comprend le format proposé de même qu’un résumé des renseignements requis sous chaque rubrique. Comme solution de rechange, une FMF existante du producteur contractuel peut contenir une référence croisée au Règlement relatif aux BPF par le biais d’un index des fiches maîtresses de fabrication. Une copie de l’Index est annexée à la fin de l’appendice B portant sur les fiches maîtresses de fabrication.

Chaque fiche maîtresse de fabrication doit être révisée par un employé techniquement qualifié qui confirmera que les renseignements contenus dans celle-ci démontrent que le producteur contractuel se conforme aux BPF.

- iii) L’importateur ou le fabricant canadien demande et reçoit des copies de rapports d’inspection de l’autorité nationale de la santé responsable de l’inspection du producteur contractuel.

This is possible for countries where such information can be released to a person making a request. If the contract producer operates in one of these countries, the Canadian manufacturer or importer should request the information and review it for conformance to the GMP Division of the Regulations. A report should be made by the manufacturer or importer, stating that, from a review by a technically qualified person, the contract producer is in conformance or non-conformance with the GMP Division of the Regulations and should be signed and dated by that person. The information received from the health authority is considered insufficient to ascertain conformance or non-conformance if, for example:

- the inspection did not address all aspects of the GMP Division of the Regulations;
 - the inspection did not cover the dosage forms being sold;
 - reports are purged of essential information by the health agency or the contract producer;
 - the report only states that the contract producer has been inspected and complies with the GMP requirements;
 - the report only states that the drugs are notified, registered or licensed in the country where they are produced.
- iv) The Canadian manufacturer or importer obtains inspection reports from corporate self-inspection teams.

This system may be used when the Canadian manufacturer or importer is part of a corporation which has self-inspection teams, the team's report addresses all aspects of the GMP Division of the Regulations, and the report indicates the position held by each of the co-signers of the report.

If the Canadian manufacturer or importer is not part of the self-inspection team the report should be reviewed by a technically qualified person in his employ. This employee should attest to the fact that the report shows the contract producer is in conformance or in non-conformance with the GMP Division of the Regulations.

Cette démarche est possible auprès des pays qui autorisent la divulgation de ces renseignements à la personne qui en fait la demande. Si le producteur contractuel opère dans un de ces pays, le fabricant ou l'importateur canadien doit périodiquement demander les renseignements et les vérifier quant à leur conformité au Règlement relatif aux BPF. Le fabricant ou l'importateur doit préparer un rapport indiquant que, suite à une vérification effectuée par une personne ayant les compétences techniques requises, le producteur contractuel satisfait ou ne satisfait pas au Règlement relatif aux BPF; le rapport doit être signé et daté par cette personne. Les renseignements reçus des autorités nationales de la santé sont considérés comme étant insuffisants pour attester de la conformité ou la non-conformité si, par exemple:

- l'inspection n'a pas couvert tous les aspects au titre des BPF du Règlement;
 - l'inspection n'a pas porté sur les formes posologiques vendues;
 - les autorités nationales de la santé ou le producteur contractuel ont supprimé des renseignements essentiels dans les rapports;
 - le rapport indique simplement que le producteur contractuel a fait l'objet d'une inspection et se conforme aux BPF;
 - le rapport indique simplement que les médicaments ont fait l'objet d'un enregistrement (ou d'une déclaration de drogue, license, visa, etc.) dans le pays où ils sont produits.
- iv) Le fabricant ou l'importateur canadien obtient des rapports d'inspection des équipes d'auto-inspection des compagnies.

Ce système est permis lorsque l'importateur ou le fabricant canadien est membre d'une corporation possédant des équipes d'auto-inspection, le rapport de l'équipe couvre tous les aspects au titre des BPF du Règlement, et le rapport indique le poste qu'occupe chacun des cosignataires du rapport.

Si l'importateur ou le fabricant canadien ne fait pas partie de l'équipe d'auto-inspection, le rapport doit être vérifié par un de ses employés ayant les compétences techniques requises. Cet employé doit attester que le rapport démontre la conformité ou la non-conformité du producteur contractuel au Règlement relatif aux BPF.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

C.02.013.(1) Every manufacturer and importer shall have on his premises a quality control department that is supervised by personnel described in section C.02.006.

(2) The quality control department referred to in subsection (1) shall be a distinct organizational unit that functions and reports to management independently of any other functional unit, including the manufacturing, processing, packaging or sales unit.

RATIONALE

Although manufacturing and quality control personnel share a common goal of assuring that high quality drugs are produced, their interest may sometimes conflict in the short run as decisions are made that will affect a company's output. For this reason, an objective and accountable quality control process can be achieved most effectively by establishing an independent quality control department.

The rationale for the requirement that the quality control department be supervised by qualified personnel is outlined under Section C.02.006.

INTERPRETATION

1. A person responsible for making decisions concerning quality control requirements is on site at the manufacturer and importer.
2. The quality control department has true and effective access to equipment and facilities for inspecting and testing, having regard to the nature of the products produced.

C.02.014.(1) No lot or batch of drug shall be made available for sale unless the sale of that lot or batch is approved by the person in charge of the quality control department.

(2) A drug that is returned to the manufacturer or importer thereof shall not be made available for further sale unless the sale of that drug is approved by the person in charge of the quality control department.

(3) No lot or batch of raw material or of packaging material shall be used in the production of a drug, unless that material is approved for that use by the person in charge of the quality control department.

(4) No lot or batch of a drug shall be reprocessed without the approval of the person in charge of the quality control department.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.013.(1) Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent avoir sur place un service du contrôle de la qualité placé sous la surveillance du personnel visé à l'article C.02.006.

(2) Le service du contrôle de la qualité visé au paragraphe (1) doit être un service organisationnel distinct, relevant de la direction et fonctionnant indépendamment des autres services fonctionnels, y compris les services de fabrication, de traitement, de conditionnement ou des ventes.

PRINCIPE

Même si le personnel de la fabrication et celui du contrôle de la qualité poursuivent le même objectif, soit d'assurer la production de drogues de haute qualité, leurs intérêts peuvent parfois entrer temporairement en conflit lorsque des décisions sont prises qui influenceront sur le rendement d'une société. Pour cette raison, si l'on veut assurer l'objectivité et l'imputabilité du processus de contrôle de la qualité, il faut un service indépendant du contrôle de la qualité.

Le principe voulant que le service du contrôle de la qualité soit sous la responsabilité d'un personnel qualifié est exposé au Règlement C.02.006.

INTERPRÉTATION

1. Il y a sur place, chez le fabricant et l'importateur, une personne responsable de prendre les décisions relatives aux exigences du contrôle de la qualité.
2. Le service du contrôle de la qualité a véritablement accès à l'équipement de laboratoire et aux locaux requis pour procéder à des inspections et des analyses, compte tenu de la nature des produits fabriqués.

C.02.014.(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(2) Une drogue retournée au fabricant ou à l'importateur ne peut être remise en vente sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(3) Un lot ou un lot de fabrication de matières premières ou de matériel de conditionnement ne peut être utilisé dans la production d'une drogue sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

(4) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être traité de nouveau sans l'approbation du responsable du service du contrôle de la qualité.

RATIONALE

The responsibility for the approval of all raw materials, packaging materials and finished products is vested in the quality control department. It is very important that adequate controls be exercised by this department in order to guarantee the quality of the end product.

To maintain this level of quality, it is also important to examine all returned drugs and to give special attention to reprocessed drugs.

INTERPRETATION

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.014 are attested to by the signature of the head of the quality control department or an authorized alternate and dated.
2. Raw materials, packaging materials, drugs in dosage form and returned drugs are effectively quarantined until released by the quality control department.
3. The reprocessing of any lot or batch of drug is approved by the quality control department. Attention is given to the stability evaluation of the reprocessed drug.

C.02.015(1) All production and transportation methods and procedures that may affect the quality of a drug shall be examined and concurred with by the person in charge of the quality control department prior to their implementation.

(2) The person in charge of the control department shall cause to be investigated every complaint on quality that is received and cause corrective action to be taken where necessary.

(3) The person in charge of the quality control department shall cause all tests or examinations required pursuant to this Division to be performed by a competent laboratory.

RATIONALE

Production procedures should be examined independently by the quality control department. Matters such as dosage, chemical and physical compatibility should be assessed.

Suitable systems should be provided to investigate every complaint on quality that is received. Useful information can often be obtained from these investigations. Problems of physical, chemical or biological nature are often identified when complaints are evaluated by competent personnel.

PRINCIPE

Le service du contrôle de la qualité a la responsabilité d'approuver toutes les matières premières, tout le matériel de conditionnement et tous les produits finis. Il est très important que ce service effectue des contrôles adéquats de manière à garantir la qualité du produit final.

Pour maintenir ce niveau de qualité, il est également important d'examiner toutes les drogues retournées et d'accorder une attention spéciale aux drogues qui ont fait l'objet d'un nouveau traitement.

INTERPRÉTATION

1. Toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité conformément au Règlement C.02.014 sont authentifiées par la signature du chef du service du contrôle de la qualité ou d'une personne autorisée et sont datées.
2. Les matières premières, le matériel de conditionnement, les drogues sous forme posologique et les drogues retournées sont soigneusement gardés en quarantaine jusqu'à ce que le service du contrôle de la qualité en autorise le débit.
3. Tout nouveau traitement d'un lot ou d'un lot de fabrication d'une drogue est approuvé par le service du contrôle de la qualité. Une attention particulière est accordée à l'évaluation de la stabilité d'une drogue qui a été traitée de nouveau.

C.02.015(1) Les méthodes de production et de transport pouvant affecter la qualité d'une drogue doivent être examinées et approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité avant d'être appliquées.

(2) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que chaque plainte reçue au sujet de la qualité est étudiée et que les mesures correctives nécessaires sont prises.

(3) Le responsable du service du contrôle de la qualité doit s'assurer que les analyses et les examens exigés dans le présent titre sont effectués par un laboratoire compétent.

PRINCIPE

Les méthodes de production doivent être examinées indépendamment par le service du contrôle de la qualité. Des questions comme la posologie, la compatibilité chimique et physique doivent être évaluées.

Des mécanismes adéquats doivent être établis pour procéder à une enquête sur toute plainte reçue relative à la qualité d'une drogue. Ces enquêtes peuvent fournir des renseignements utiles. Lorsque les plaintes sont évaluées par du personnel compétent, des problèmes de nature physique, chimique ou biologique sont souvent décelés.

This Regulation requires that for all raw materials, packaging materials and finished products, tests be carried out by a competent laboratory thus providing an assurance that test results are genuine and accurate.

INTERPRETATION

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.015 are attested to by the signature of the head of the quality control department or an authorized alternate and dated.
2. The tests are performed by a competent laboratory:
 - i) laboratory facilities are designed, equipped and maintained to suit the testing and approval (or rejection) of raw materials, packaging materials and drugs;
 - ii) the individual in charge of the laboratory is an experienced university graduate holding a degree in a science related to the work being carried out and, has some practical experience in his responsibility area or reports to a person having these qualifications (see Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1);
 - iii) laboratory staff are sufficient in number and are qualified to carry out the work they undertake;
 - iv) equipment is serviced and calibrated (when appropriate) at suitable intervals and records are kept;
 - v) suitable arrangements are made for protecting sensitive apparatus (e.g. against humidity, temperature, vibration).

Ce règlement exige que toutes les analyses pratiquées sur les matières premières et les produits finis soient effectuées par un laboratoire compétent afin d'obtenir l'assurance que les résultats sont authentiques et exacts.

INTERPRÉTATION

1. Toutes les décisions prises par le service du contrôle de la qualité conformément au Règlement C.02.015 sont authentifiées par la signature d'attestation du chef du service du contrôle de la qualité ou d'une autre personne autorisée et sont datées.
2. Les analyses sont effectuées par un laboratoire compétent:
 - i) les laboratoires sont conçus, équipés et entretenus pour répondre aux besoins de l'analyse et de l'approbation (ou du rejet) des matières premières, du matériel de conditionnement et des drogues;
 - ii) la personne responsable du laboratoire est un diplômé universitaire expérimenté, détenteur d'un diplôme dans une science reliée au travail effectué et possédant une expérience pratique dans le domaine de sa responsabilité ou qui relève d'une personne ayant ces qualités et titres (voir l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1);
 - iii) le personnel du laboratoire est en nombre suffisant et qualifié pour effectuer le travail qu'il entreprend;
 - iv) les appareils sont réparés et étalonnés (s'il y a lieu) à des intervalles convenables et les dossiers correspondants sont conservés;
 - v) des dispositions appropriées sont prises pour protéger les appareils sensibles (par exemple contre l'humidité, la température, les vibrations).

PACKAGING MATERIAL TESTING

C.02.016.(1) Each lot or batch of packaging material shall, prior to its use in the packaging of a drug, be examined or tested against the specifications for that packaging material.

(2) No lot or batch of packaging material shall be used in the packaging of a drug unless the lot or batch of packaging material complies with the specifications for that packaging material.

(3) The specifications referred to in subsections (1) and (2) shall

(a) be in writing;

(b) be acceptable to the Director who shall take into account the specifications contained in any publication mentioned in Schedule B to the Act; and

(c) be approved by the person in charge of the quality control department.

ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

C.02.016.(1) Un lot ou un lot de fabrication de matériel de conditionnement doit, avant d'être utilisé pour le conditionnement d'une drogue, faire l'objet d'examen ou d'analyses en fonction des spécifications établies pour ce matériel.

(2) Un lot ou un lot de fabrication de matériel de conditionnement ne peut être utilisé pour le conditionnement d'une drogue que s'il est conforme aux spécifications établies pour ce matériel.

(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent

a) être par écrit;

b) être jugées acceptables par le Directeur, qui tiendra compte des spécifications prévues dans les publications visées à l'annexe B de la Loi; et

c) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité.

RATIONALE

Packaging materials are required to be tested or examined prior to their use in a packaging operation to ensure that materials of acceptable quality are used in the packaging of drugs.

Unless conditions outlined in Regulation C.02.017 are met, packaging materials must be examined or tested after receipt on the premises of the person who packages the drug, according to procedures analogous to those applying to raw materials.

INTERPRETATION

1. Where applicable, specifications are of pharmacopoeial or equivalent status.
2. The adequacy of test or examination methods not of pharmacopoeial or equivalent status is established and documented.

PRINCIPE

Le matériel de conditionnement doit faire l'objet d'examen ou d'analyses avant d'être utilisé au cours d'une opération de conditionnement afin de s'assurer que du matériel de qualité acceptable est utilisé pour le conditionnement des drogues.

À moins que les conditions décrites au Règlement C.02.017 soient remplies, le matériel de conditionnement doit être examiné ou analysé dès sa réception dans les locaux de la personne qui conditionne la drogue, conformément à des méthodes analogues à celles qui s'appliquent aux matières premières.

INTERPRÉTATION

1. S'il y a lieu, les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.
2. La justesse des analyses ou des méthodes d'examen autres que celles d'une pharmacopée ou son équivalent est établie et documentée.

C.02.017.(1) The examination or testing referred to in section C.02.016 shall be performed on a sample taken

(a) after receipt of each lot or batch of packaging material on the premises of the person who packages a drug; or

(b) subject to subsection (2), before receipt of each lot or batch of packaging material on the premises of the person who packages a drug, if

(i) that person

(A) has evidence satisfactory to the Director to demonstrate that packaging materials sold to him by the vendor of that lot or batch of packaging material are consistently manufactured in accordance with and consistently comply with the specifications for those packaging materials, and

(B) undertakes periodic complete confirmatory examination or testing with a frequency satisfactory to the Director,

(ii) the packaging material has not been transported or stored under conditions that may affect its compliance with the specifications for that packaging material.

(2) After a lot or batch of packaging material is received on the premises of the person who packages a drug,

(a) the lot or batch of the packaging material shall be examined or tested for identity; and

(b) the labels shall be examined or tested in order to ensure that they comply with the specifications for those labels.

C.02.017.(1) Les examens ou les analyses visés à l'article C.02.016 doivent être effectués sur un échantillon prélevé

a) après la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne une drogue, ou

b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne une drogue:

i) si cette personne

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que le matériel de conditionnement qui lui a été vendu par le vendeur du lot ou du lot de fabrication est fabriqué d'une façon constante selon les spécifications établies pour ce matériel et qu'il s'y conforme de manière constante, et

(B) effectue des examens ou des analyses de vérification complets à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

ii) si le matériel de conditionnement n'a pas été transporté ni entreposé dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.

(2) Sur réception d'un lot ou d'un lot de fabrication de matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne la drogue,

a) le lot ou le lot de fabrication du matériel de conditionnement doit être soumis à un examen ou à une analyse d'identité; et

b) les étiquettes doivent être examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

RATIONALE

See Regulation C.02.010

INTERPRETATION

The testing or examination is performed on a sample taken after the receipt on the premises of the person who packages the drug. Packaging operations also include affixing labels to containers.

Note: For verifications other than identity testing or examining, Regulation C.02.017(1)(b) outlines conditions to be met if the person who packages the drug chooses to rely on test or examination results provided by the vendor.

PRINCIPE

Voir le Règlement C.02.010

INTERPRÉTATION

L'analyse ou l'examen est effectué sur un échantillon prélevé dès la réception du matériel de conditionnement dans les locaux de la personne qui conditionne la drogue. Les opérations de conditionnement comprennent également l'apposition des étiquettes sur les contenants.

Nota: Pour les vérifications autres que l'analyse ou l'examen d'identité, le Règlement C.02.017(1)(b) décrit les conditions à remplir si la personne qui conditionne la drogue décide de se fier aux résultats d'analyse ou d'examen fournis par le vendeur.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested or examined and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing or examination is performed on every fifth lot received or two lots a year whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent alterations of the characteristics of the packaging material. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records are available and contain:

- the type of packaging to be employed;
- labelling requirements;
- mode of transportation;
- seal of package;
- verification required to ensure that the package has not been tampered with and that there are no damaged containers.

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses ou examinés et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des essais complets sont effectués périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots au cours d'une année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Les conditions de transport et d'entreposage devraient être telles qu'elles préviennent toute altération des caractéristiques du matériel de conditionnement. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des modes opératoires normalisés et des dossiers sont disponibles et indiquent:

- le type de conditionnement à utiliser;
- les exigences relatives à l'étiquetage;
- les conditions de transport;
- la façon de sceller le contenant;
- la vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de contenants endommagés.

FINISHED PRODUCT TESTING

C.02.018.(1) Each lot or batch of a drug shall, prior to its availability for sale, be tested against the specifications for that drug.

(2) No lot or batch of a drug shall be available for sale unless it complies with the specifications for that drug.

(3) The specifications referred to in subsections (1) and (2) shall

(a) be in writing;

(b) be approved by the person in charge of the quality control department; and

(c) comply with the Act and these Regulations.

ANALYSE DU PRODUIT FINI

C.02.018.(1) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue doit, avant sa mise en vente, être analysé en fonction des spécifications établies pour cette drogue.

(2) Un lot ou un lot de fabrication d'une drogue ne peut être mis en vente que s'il est conforme aux spécifications établies pour cette drogue.

(3) Les spécifications visées aux paragraphes (1) et (2) doivent

a) être par écrit;

b) être approuvées par le responsable du service du contrôle de la qualité; et

c) être conformes à la Loi et au présent Règlement.

RATIONALE

Because of the limitations of sampling methodology, finished product tests complement the controls employed during the manufacturing process. It is at this stage that drugs are either accepted or rejected. For these reasons, it is the responsibility of each manufacturer to use adequate specifications and test methods that will ensure that each drug sold is safe and meets the standard under which it is represented.

INTERPRETATION

1. The written specification contains a description of the drug in dosage form which includes all properties and qualities including identity, purity and potency that are relevant to the manufacture and use of the drug, together with tolerances, a description of all tests or analyses used to determine those properties and qualities, in sufficient detail to permit performance by qualified personnel and the name or identification mark that will be employed for each distinct product throughout the processing operation.
2. Specifications are of pharmacopoeial or equivalent status.
3. Where a recognized compendium (Schedule B, Food and Drugs Act) contains a specification for microbial content, that requirement is included.
4. The accuracy and precision of test methods not of pharmacopoeial or equivalent status are established and documented.

PRINCIPE

À cause des limites de la méthode d'échantillonnage, l'analyse du produit fini est complémentaire aux contrôles employés au cours du processus de fabrication. C'est à ce stade que les produits sont acceptés ou rejetés. Pour ces raisons, il incombe à chaque fabricant d'utiliser des spécifications et des méthodes adéquates d'analyse qui garantiront que chaque drogue vendue est sûre et satisfait à la norme sous laquelle elle est représentée.

INTERPRÉTATION

1. La spécification écrite contient une description de la drogue sous forme posologique qui donne toutes les propriétés et qualités, y compris l'identité, la pureté et la teneur, pertinentes à la fabrication et à l'utilisation de la drogue ainsi que les niveaux de tolérance, une description de toutes les analyses ou épreuves utilisées pour déterminer ces propriétés et qualités, d'une façon suffisamment détaillée pour en permettre l'exécution par du personnel qualifié ainsi que le nom ou la marque d'identification qui sera employé pour chaque produit distinct au cours de l'opération de traitement.
2. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.
3. Lorsqu'une pharmacopée reconnue (Annexe B — Loi des aliments et drogues) contient une spécification relative à la teneur microbienne, cette exigence est incluse.
4. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.

C.02.019(1) The testing referred to in section C.02.018 shall be performed on a sample taken

(a) after receipt of each lot or batch of the drug on the premises in Canada of the manufacturer or importer of the drug; or

(b) subject to subsection (2), before receipt of each lot or batch of the drug on the premises described in paragraph (a), if

(i) the manufacturer or importer

(A) has evidence satisfactory to the Director to demonstrate that drugs sold to him by the vendor of that lot or batch of the drug are consistently manufactured in accordance with and consistently comply with the specifications for those drugs, and

(B) undertakes periodic complete confirmatory testing with a frequency satisfactory to the Director, and

(ii) the drug has not been transported or stored under conditions that may affect its compliance with the specifications for that drug.

(2) After a lot or batch of a drug is received on the premises in Canada of the manufacturer or importer of the drug, the lot or batch of the drug shall be tested for identity, and that identity shall be confirmed after the lot or batch is packaged.

C.02.019.(1) Les analyses visées à l'article C.02.018 doivent être effectuées sur un échantillon prélevé

a) après la réception au Canada de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue dans les locaux du fabricant ou de l'importateur de la drogue; ou

b) sous réserve du paragraphe (2), avant la réception de chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue dans les locaux visés à l'alinéa a),

i) si le fabricant ou l'importateur

(A) prouve, à la satisfaction du Directeur, que la drogue qui lui a été vendue par le vendeur du lot ou du lot de fabrication a été fabriquée d'une façon constante selon les spécifications établies pour cette drogue et qu'elle s'y conforme de manière constante, et

(B) effectue des analyses de vérification complètes à une fréquence satisfaisant le Directeur, et

ii) si la drogue n'a pas été transportée ni entreposée dans des conditions pouvant modifier sa conformité aux spécifications établies à son égard.

(2) Chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue reçu au Canada dans les locaux du fabricant ou de l'importateur doit être soumis à une analyse d'identité, celle-ci devant être confirmée après le conditionnement du lot ou du lot de fabrication.

RATIONALE

Regulation C.02.019(1)(b) outlines requirements that must be met if the testing is done before receipt on the premises of the manufacturer (see A.01.010(g)) or importer (see C.02.002) of the drug.

Positive identification of each incoming lot or batch in a shipment of a drug is also required to ensure that no drug is sold unless its identity has been confirmed on a sample taken after receipt on the premises of the manufacturer or importer.

INTERPRETATION

Testing is performed on a sample taken after receipt on the premises of the manufacturer (see A.01.010(g)) or importer (see C.02.001) of the drug.

Note: For tests other than identity tests, Regulation C.02.019(1)(b) outlines conditions to be met, should the manufacturer or importer choose to rely on test results provided by the vendor.

PRINCIPE

Le Règlement C.02.019(1)(b) décrit les exigences à rencontrer si les analyses sont effectuées avant que les produits finis n'arrivent dans les locaux du fabricant (voir A.01.010(g)) ou de l'importateur (voir C.02.002) de la drogue.

L'identification positive de chaque lot ou de chaque lot de fabrication reçu faisant partie d'une expédition d'une drogue est aussi requise pour s'assurer qu'aucune drogue ne soit vendue avant que son identité n'ait été confirmée sur un échantillon prélevé lors de sa réception dans les locaux du fabricant ou de l'importateur.

INTERPRÉTATION

Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après réception de la drogue dans les locaux du fabricant (voir A.01.010(g)) ou de l'importateur (voir C.02.001) de ladite drogue.

Nota: Pour les analyses autres que les analyses d'identité, le Règlement C.02.019(1)(b) décrit les conditions à remplir si le fabricant ou l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse fournis par le vendeur.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing is performed on every fifth lot received or two lots a year, whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent alterations to the potency, purity and physical characteristics of the drug. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records for shipping and receiving are available and contain:

- the type of packaging to be employed;
- labelling requirements;
- mode of transportation;
- sealing precautions;
- verifications required to ensure that the package has not been tampered with and that there are no damaged containers;
- evidence that shipping requirements have been met (i.e. refrigeration).

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des analyses complètes sont effectuées périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots au cours d'une année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Les conditions de transport et d'entreposage devraient être telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur, de la pureté et des caractéristiques physiques de la drogue. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des modes opératoires normalisés et des dossiers sur l'expédition et la réception sont disponibles et indiquent:

- le type de conditionnement à utiliser;
- les exigences relatives à l'étiquetage;
- les conditions de transport;
- la façon de sceller le contenant;
- les vérifications requises pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de contenants endommagés;
- la preuve que les exigences relatives à l'expédition ont été respectées (par exemple, la réfrigération).

C.02.020.(1) Every manufacturer and importer shall maintain on his premises in Canada for each drug sold

- (a) master production documents for the drug;
- (b) evidence that each lot or batch of the drug has been produced in accordance with the procedures described in the master production documents;
- (c) evidence that the conditions under which the drug was produced are in compliance with the requirements of this Division;
- (d) evidence establishing the period of time during which the drug in the container in which it is sold will meet the specifications for that drug; and
- (e) adequate evidence of the testing referred to in section C.02.018.

(2) Every manufacturer and importer shall make available on request the results of testing performed on raw materials and packaging materials for each lot or batch of a drug sold.

(3) Every person who compounds a raw material into dosage form shall maintain on his premises

- (a) the written specifications for the raw material; and
- (b) adequate evidence of the testing of the raw materials referred to in section C.02.009.
- (4) Every person who packages a drug shall maintain on his premises
 - (a) the written specifications for the packaging material; and
 - (b) adequate evidence of the packaging material examination or testing referred to in section C.02.016.

C.02.020.(1) Le fabricant et l'importateur doivent conserver dans leurs locaux au Canada, pour chaque drogue vendue

- a) les documents-types de production;
- b) une preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été produit conformément aux méthodes énoncées dans les documents-types de production;
- c) une preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été produite sont conformes aux exigences du présent titre;
- d) une preuve attestant la durée pendant laquelle la drogue, placée dans le contenant dans lequel elle est vendue, demeurera conforme aux spécifications établies à son égard, et
- e) une preuve satisfaisante des analyses visée à l'article C.02.018.

(2) Le fabricant et l'importateur doivent fournir, sur demande, les résultats des analyses des matières premières et du matériel de conditionnement effectuées pour chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue vendue.

(3) La personne qui transforme les matières premières en forme posologique doit conserver dans ses locaux

- a) les spécifications écrites de ces matières premières; et
- b) une preuve satisfaisante des analyses des matières premières visées à l'article C.02.009.
- (4) La personne qui conditionne une drogue doit conserver dans ses locaux
 - a) les spécifications écrites du matériel de conditionnement; et
 - b) une preuve satisfaisante des examens ou analyses visés à l'article C.02.016.

C.02.021.(1) Subject to subsection (2), all records and evidence required to be kept or maintained under this Division on the production of a drug shall be retained

- (a) for a period of at least one year after the expiration date on the label of the drug; or
- (b) if there is no expiration date on the label, for a period of at least three years after the last date of sale of the drug.

(2) All records and evidence required to be kept or maintained under this Division on the testing of raw materials and packaging materials shall be retained for a period of at least five years after the materials were last used in the production of a drug.

C.02.022. Records of the distribution of each lot or batch of a drug that enable the manufacturer and importer of the drug to recall any lot or batch of the drug from the market shall be retained

- (a) for a period of at least one year after the expiration date of the lot or batch of the drug; or
- (b) if there is no expiration date for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

C.02.023(1) Where a complaint respecting the quality of a drug is received, a record of the complaint and of the investigation of the complaint shall be retained by the manufacturer or importer of the drug

- (a) for a period of at least one year after the expiration date of the lot or batch of the drug; or
- (b) if there is no expiration date, for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

(2) Where any information respecting the quality or hazards of a drug is received, a record of the information shall be retained by the manufacturer or importer of the drug

- (a) for a period of at least one year after the expiration date of the lot or batch of the drug; or
- (b) if there is no expiration date, for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

C.02.021.(1) Sous réserve du paragraphe (2), tous les dossiers à tenir et preuves à conserver aux termes du présent titre, qui portent sur la production d'une drogue, doivent être conservés

- a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation indiquée sur l'étiquette de la drogue, ou
- b) à défaut d'une date limite d'utilisation sur l'étiquette, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente de la drogue.

(2) Tous les dossiers à tenir et preuves à conserver aux termes du présent titre, qui portent sur l'analyse des matières premières et du matériel de conditionnement, doivent être conservés pendant au moins cinq ans après que les matières premières ou le matériel de conditionnement ont été utilisés pour la dernière fois dans la production d'une drogue.

C.02.022. Les dossiers sur la distribution de chaque lot ou chaque lot de fabrication d'une drogue visant à permettre au fabricant et à l'importateur de la drogue de retirer du marché un lot ou un lot de fabrication donné doivent être conservés

- a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou
- b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

C.02.023(1) Sur réception d'une plainte sur la qualité d'une drogue, le fabricant ou l'importateur de la drogue doit ouvrir un dossier sur la plainte et les enquêtes menées à cet égard et conserver ce dossier

- a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou
- b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

(2) Sur réception de renseignements sur la qualité ou les dangers d'une drogue, le fabricant ou l'importateur de la drogue doit ouvrir un dossier à ce sujet et conserver ce dossier

- a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou
- b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

C.02.024.(1) Every manufacturer and importer shall

(a) maintain records of the results of the self-inspection program required by section C.02.012 and of any action taken in connection with that program; and

(b) retain those records for a period of at least three years.

(2) Every person who produces a drug shall

(a) maintain records on the operation of the sanitation program required to be implemented under section C.02.007, and

(b) retain those records for a period of at least three years.

C02.024.(1) Le fabricant et l'importateur doivent

a) tenir des dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection exigé à l'article C.02.012 et les mesures prises relativement à ce programme; et

b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

(2) La personne qui produit une drogue doit

a) tenir des dossiers sur l'application du programme d'hygiène exigé à l'article C.02.007, et

b) conserver ces dossiers pendant au moins trois ans.

RATIONALE

Several sections of the GMP Division require that tests be conducted and that the production of drugs be carried out according to written procedures.

Evidence that drugs have been produced under prescribed conditions can be maintained only after developing adequate records.

The information and evidence required to be maintained by these regulations will enable the Health Protection Branch to assess the compliance of drugs sold in Canada with the GMP Division. They should provide assurance that import drugs are produced in a like manner to those produced in Canada.

INTERPRETATION

1. The following documents must be maintained by the manufacturer (see: A.01.010(g)) and importer (see: C.02.022) of a drug:

i) master production documents (see glossary of terms);

— When a manufacturer of a drug is not the formulator, and the formulator is located in Canada, specific parts of a master production document considered to be trade secret or confidential may be held by the formulator. When the formulator is located outside Canada, specific parts of a master production document considered to be trade secret or confidential may be held on behalf of the manufacturer or importer by an independent party in Canada. In either case the manufacturer or importer must ensure the Branch has access to the data.

— Regardless of whether the formulator is Canadian or foreign the master production document retained by the manufacturer or importer must describe in general terms what has been deleted as trade secret or confidential.

PRINCIPE

Plusieurs articles du Règlement sur les Bonnes pratiques de fabrication stipulent que des analyses doivent être effectuées et que la production de drogues doit se faire selon des méthodes écrites.

La preuve que les drogues ont été produites en conformité avec les exigences requises ne peut se faire que si des dossiers adéquats ont été préparés à cet effet.

Les renseignements et les preuves qui doivent être conservés aux termes de ces règlements permettront à la Direction générale de la protection de la santé d'établir si les drogues vendues au Canada sont conformes au Règlement sur les BPF. Ils devraient fournir l'assurance que les drogues importées sont produites de façon semblable à celles qui sont fabriquées au Canada.

INTERPRÉTATION

1. Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant (voir A.01.010(g)) et l'importateur (voir C.02.002) d'une drogue:

i) les documents-types de production (voir le glossaire);

— Lorsqu'une drogue n'est pas préparée par le fabricant et que celui qui la prépare est situé au Canada, ce dernier est autorisé à tenir secrètes des parties spécifiques d'un document-type de production si elles sont considérées comme étant confidentielles ou des secrets de fabrication. Lorsque celui qui prépare la drogue n'est pas situé au Canada, un tiers indépendant est autorisé à conserver au nom de l'importateur ou du fabricant canadien des parties spécifiques d'un document-type de production si elles sont considérées comme étant confidentielles ou des secrets de fabrication. Dans l'un ou l'autre des cas, le fabricant ou l'importateur doit s'assurer que la Direction générale a accès aux données.

— Le document-type de production conservé par le fabricant ou l'importateur doit contenir une description générale des données gardées secrètes à titre confidentiel ou comme secrets de fabrication, quel que soit le pays d'origine de la drogue.

ii) evidence that each lot or batch of the drug has been produced in accordance with the procedure described in the master production documents;

— this includes manufacturing orders, packaging orders and test results for raw materials, packaging materials and drug in dosage form. However, when the drug is compounded or packaged outside the premises of the manufacturer or importer, test results for raw materials and packaging materials need only be made available on request.

iii) evidence that the conditions under which the drug was produced are in compliance with requirements of this Division;

— this includes records generated under Regulation C.02.012(c).

iv) stability program and test results;

— this includes analytical methods, and data leading to the establishment of the period of time during which each drug in the package in which it is sold complies with its specifications.

— it also includes data generated as part of the continuing stability program (see C.02.028).

The following documents must be maintained by the manufacturer (see A.01.010(g)) and importer (see C.02.002) of a drug as they relate to the operations in Canada:

i) distribution records of each lot including samples. The last date of sale referred to in C.02.022(b) refers to sale by the manufacturer or importer (the latest date prevailing);

ii) records of complaints relating to quality and of subsequent investigations of complaints;

iii) records concerning any information received respecting the quality or hazards of a drug;

— this includes letters from regulatory agencies and users, and description of any action taken following receipt of such information. It should include information on toxicity, dosage, contraindications, adverse reactions, symptoms and treatment of overdoses, warnings, and other related matters.

iv) records of the results of the self-inspection program and action taken;

v) records on the operation of the sanitation program.

ii) la preuve attestant que chaque lot ou chaque lot de fabrication de la drogue a été produit conformément à la méthode décrite dans les documents-types de production;

— cette preuve comprend les fiches de fabrication, les fiches de conditionnement et les résultats d'analyses des matières premières, du matériel de conditionnement et de la drogue sous forme posologique. Cependant, lorsque la drogue est fabriquée ou conditionnée dans des locaux autres que ceux du fabricant ou de l'importateur, il suffit que les résultats d'analyses des matières premières et du matériel de conditionnement soient fournis sur demande.

iii) la preuve attestant que les conditions dans lesquelles la drogue a été produite sont conformes aux exigences énoncées sous le présent titre.

— cette preuve comprend les dossiers préparés dans le cadre du Règlement C.02.012(c).

iv) le programme de stabilité et les résultats d'analyses;

— ces documents comprennent les méthodes d'analyse et les données qui permettent d'établir la durée pendant laquelle chaque drogue placée dans son conditionnement commercial demeure conforme aux spécifications;

— y compris les données produites dans le cadre du programme permanent de stabilité (voir C.02.028).

2. Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant (voir A.01.010(g)) et l'importateur (voir C.02.002) d'une drogue en regard des opérations effectuées au Canada:

i) les dossiers de distribution de chaque lot, y compris les échantillons. La date de la vente de la drogue mentionnée à l'alinéa C.02.022(b) est la date de la dernière vente effectuée par le fabricant ou par l'importateur (la dernière date prévalant);

ii) les dossiers sur les plaintes relatives à la qualité des drogues et sur les enquêtes subséquentes menées à cet égard;

iii) les dossiers portant sur tout renseignement reçu ayant trait à la qualité d'une drogue ou les risques qu'elle présente;

— ces documents comprennent les lettres des organismes de réglementation et des usagers ainsi qu'une description de toute mesure prise à la suite de la réception de cette information. Ces documents devraient inclure aussi des renseignements sur la toxicité, la posologie, les contre-indications, les réactions indésirables, les symptômes et le traitement d'un surdosage, les mises en garde et autres questions du genre.

iv) les dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection et sur les mesures prises;

v) les dossiers sur l'application du programme d'hygiène.

3. The following documents must be maintained by the person who compounds raw materials into dosage form:

- i) the written specifications for the raw materials;
- ii) the results of the raw material testing;
- iii) the sources of the raw materials supplied.

4. The following documents must be maintained by the person who packages a drug:

- i) the written specifications for the packaging materials;
- ii) the results of the packaging material examinations or testing;
- iii) the sources of the packaging materials supplied.

3. Les documents suivants doivent être tenus par la personne qui transforme les matières premières en forme posologique:

- i) les spécifications écrites de ces matières premières;
- ii) les résultats d'analyses des matières premières;
- iii) les sources des matières premières fournies.

4. Les documents suivants doivent être tenus par la personne qui conditionne

- i) les spécifications écrites du matériel de conditionnement;
- ii) les résultats des examens du matériel de conditionnement;
- iii) les sources du matériel de conditionnement fourni.

SAMPLES

C.02.025.(1) A sample of each lot or batch of a packaged drug shall be retained in Canada by the manufacturer or importer of the drug

(a) for a period of at least one year after the expiration date of the lot or batch of the drug; or

(b) if there is no expiration date, for a period of at least three years after the last date of sale of the lot or batch of the drug.

(2) A sample of each lot or batch of raw material used in the production of a drug shall be retained by the person who compounds the raw material into dosage form for a period of at least two years after the lot or batch of raw material is last used in the production of the drug.

C.02.026. The samples referred to in section C.02.025 shall be in an amount that is sufficient to determine whether the drug or raw material complies with the specifications for the drug or raw material.

RATIONALE

These requirements help assure that responsible officials at the manufacturing or importing establishments and Regulatory Agencies have ready access to those samples essential for re-examination in the event of possible complaint.

INTERPRETATION

A sample of each lot or batch of a packaged drug is retained in Canada by the manufacturer or importer of the drug:

- i) the sample is retained in its trade package or in a container of similar material and construction;
- ii) the sample is stored under conditions indicated on the label.

Note: In determining the size of sample to be maintained, one should keep in mind that the Health Protection Branch needs at least enough of the material to carry out tests to determine whether the drug or the raw material complies with its specifications. The manufacturer may wish to test the material in the event of a complaint, hence the sample should be at least double the amount necessary to complete all required tests.

ÉCHANTILLONS

C.02.025.(1) Le fabricant ou l'importateur d'une drogue doit conserver au Canada un échantillon de chaque lot ou de chaque lot de fabrication de la drogue conditionnée

a) pendant au moins un an après la date limite d'utilisation du lot ou du lot de fabrication de la drogue; ou

b) à défaut d'une date limite d'utilisation, pendant au moins trois ans après la date de la dernière vente du lot ou du lot de fabrication de la drogue.

(2) La personne qui transforme les matières premières en forme posologique doit conserver un échantillon de chaque lot ou chaque lot de fabrication de ces matières utilisées pour la production d'une drogue, pendant au moins deux ans après la dernière date d'utilisation de ce lot ou ce lot de fabrication pour la production de la drogue.

C.02.026. Les échantillons visés à l'article C.02.025 doivent être en quantité suffisante pour permettre de déterminer si la drogue ou les matières premières sont conformes à leurs spécifications respectives.

PRINCIPE

Ces exigences contribuent à garantir que les autorités responsables de l'établissement de fabrication ou d'importation et les organismes de réglementation auront, en cas de plainte, facilement accès aux échantillons nécessaires au réexamen des produits.

INTERPRÉTATION

Un échantillon de chaque lot ou de chaque lot de fabrication d'une drogue conditionnée est conservé au Canada par le fabricant ou l'importateur d'une drogue:

- i) l'échantillon est conservé dans son conditionnement commercial ou dans un contenant de nature et de construction similaires;
- ii) l'échantillon est entreposé dans les conditions indiquées sur l'étiquette.

Nota: Pour déterminer la taille de l'échantillon à conserver, il faut se rappeler que la Direction générale de la protection de la santé a besoin d'une quantité suffisante de produit pour pouvoir effectuer les analyses servant à déterminer si la drogue ou les matières premières sont conformes à leurs spécifications. En cas de plainte, le fabricant peut désirer effectuer des analyses; conséquemment, l'échantillon devrait représenter au moins le double de la quantité nécessaire pour effectuer toutes les analyses requises.

This requirement is not considered to be applicable to the number of units normally required for sterility and pyrogen testing as well as to water and other solvents.

The last date of sale referred to in C.02.025(1)(b) refers to sale by the manufacturer or importer (the latest date prevailing).

Cette exigence ne s'applique pas au nombre normalement requis pour l'analyse de stérilité et l'essai des pyrogènes, ni à l'eau et aux autres solvants.

La date de la vente mentionnée à l'alinéa C.02.025(1)(b) est la date de la dernière vente effectuée par le fabricant ou par l'importateur (la dernière date prévalant).

STABILITY

C.02.027. Every manufacturer and importer shall establish the period of time during which each drug in the package in which it is sold will comply with the specifications.

C.02.028. Every manufacturer and importer shall monitor, by means of a continuing program, the stability of the drug in the package in which it is sold.

RATIONALE

The purpose of the stability program is to ascertain the normal shelf-life of the products, i.e. to determine how long the products can be expected to remain within specifications under recommended storage conditions. Each packaged dosage form must be covered by a sufficient amount of data to support its asserted shelf-life in its trade package. The information provided by the stability program only remains valid as long as the source and the standard of the raw materials, the manufacturing process and equipment, the standard for the drug and its packaging components remain constant. Any significant change in any of these factors should lead to a review of the stability studies.

INTERPRETATION

1. The stability of the drug is determined prior to marketing and prior to adoption of significant changes in formulation, manufacturing procedures or packaging materials that may affect the shelf-life of the drug:
 - i) accelerated data is considered as preliminary information only and unless the drug requires special storage conditions, it is supported by room temperatures studies;
 - ii) the studies are carried out on the drug, in each package type in which it is sold in Canada;
 - iii) at least two lots are sampled for the development of shelf-life data;
 - iv) the shelf-life is established from the date of manufacture;
 - v) stability data for at least one strength of the drug are available (provided the ratio active/inactive ingredient does not vary in different strengths of the drug);
 - vi) for drugs that are to be reconstituted, stability data are available on the reconstituted drugs;

STABILITÉ

C.02.027. Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent déterminer la période durant laquelle la drogue, placée dans l'emballage dans lequel elle est vendue, demeurera conforme à ses spécifications.

C.02.028. Le fabricant et l'importateur d'une drogue doivent surveiller, dans le cadre d'un programme permanent, la stabilité de la drogue dans l'emballage dans lequel elle est vendue.

PRINCIPE

Le programme de stabilité a pour but de s'assurer de la durée de conservation normale des produits, c'est-à-dire de déterminer durant combien de temps les produits peuvent continuer à rencontrer les spécifications dans les conditions d'entreposage recommandées. Pour chaque forme posologique conditionnée, il faut disposer de données suffisantes sur la durée de conservation déclarée pour le produit dans son conditionnement. L'information fournie par le programme de stabilité ne demeure valable qu'aussi longtemps que la source et la norme des matières premières, le procédé de fabrication et l'équipement, la norme de la drogue et les composantes de son conditionnement demeurent constants. Tout changement important de l'un de ces facteurs entraîne une revue des études de stabilité.

INTERPRÉTATION

1. La stabilité de la drogue est déterminée avant sa commercialisation et avant l'adoption de changements importants relatifs à la formule, aux procédés de fabrication ou au matériel de conditionnement qui peuvent affecter la durée de conservation de la drogue:
 - i) les données sur les études accélérées de stabilité ne sont considérées que comme des renseignements préliminaires et, à moins que la drogue ne requière des conditions d'entreposage spéciales, ces données sont appuyées par des études effectuées à la température de la pièce;
 - ii) les études de stabilité de la drogue sont effectuées pour chaque type de conditionnement dans lequel elle est vendue au Canada;
 - iii) au moins deux lots sont échantillonnés pour l'obtention de données sur la durée de conservation;
 - iv) la durée de conservation est fixée à partir de la date de fabrication;
 - v) il existe des données de stabilité sur au moins une concentration de la drogue (pourvu que le rapport des ingrédients actifs/ingrédients inactifs ne varie pas dans les différentes concentrations de la drogue);
 - vi) pour les drogues devant être reconstituées, il faut disposer de données de stabilité sur les drogues reconstituées;

vii) methods of stability evaluation are sufficiently specific to detect breakdown products and to distinguish between degraded and undegraded materials.

2. A continuing program of stability determination under recommended storage conditions is developed and implemented for each drug marketed. The program includes:

- i) the complete description of the drug involved in the study;
- ii) the complete testing parameters and methods describing all tests for potency, purity and physical characteristics and documented evidence that these tests are stability indicating;
- iii) provision for the inclusion of a sufficient number of lots;
- iv) the testing schedule for each drug;
- v) provision for special storage conditions;
- vi) provision for adequate sample retention;
- vii) a summary of all the data generated, including the evaluation and the conclusions of the study.

Note: The chart shown on the following page is intended as a directional guide for selecting the parameters which should be checked in the stability program. It should be emphasized that each product has to be examined on its own merits and that some of these tests may not be required, while others not included in the chart should be added. In other words, it is not always necessary to follow all of the tests listed in the specifications for that drug while in some cases tests not included have to be added to the stability program. For example:

- a) inclusion of a sterility test in the stability study of a sterile foundation may not be necessary if the hermetic properties of the container-closure system have been proven;
- b) the shelf-life of multi-dose sterile products shall also be based on determining the presence of an effective level of the preservative.

vii) les méthodes d'évaluation de la stabilité doivent être suffisamment spécifiques pour déceler les produits de dégradation et pour distinguer les substances dégradées des substances non dégradées.

2. Un programme permanent de détermination de la stabilité dans les conditions d'entreposage recommandées est établi et appliqué pour chaque drogue commercialisée. Il comprend:

- i) la description complète de la drogue étudiée;
- ii) l'analyse complète relative aux différents paramètres et les méthodes décrivant toutes les analyses relatives à la teneur, à la pureté et aux caractéristiques physiques ainsi que des preuves documentées selon lesquelles ces analyses indiquent la stabilité;
- iii) les dispositions relatives à l'inclusion d'un nombre suffisant de lots;
- iv) le calendrier d'analyses pour chaque drogue;
- v) les dispositions relatives aux conditions spéciales d'entreposage;
- vi) les dispositions relatives à la retenue d'une quantité adéquate d'échantillons;
- vii) un résumé de toutes les données produites, y compris l'évaluation et les conclusions de l'étude.

Nota: Le tableau de la page suivante peut servir de guide pour le choix des paramètres à vérifier dans le cadre du programme de stabilité. Il faut souligner que chaque produit doit être examiné séparément et que certains des essais ne sont peut-être pas nécessaires alors que d'autres non inclus dans ce tableau devraient peut-être y être ajoutés. En d'autres termes, il n'est pas toujours essentiel de suivre tous les essais énumérés dans les spécifications des produits finis alors que dans certains cas, il faut ajouter des essais non inclus au tableau. Par exemple:

- a) l'inclusion d'une analyse de stérilité dans l'étude de stabilité d'une drogue stérile peut ne pas être nécessaire si l'herméticité du système de fermeture du contenant a été prouvée;
- b) la durée de conservation des produits stériles en flacons multi-doses doit aussi être fondée sur la détermination de la présence d'un niveau efficace d'agent de conservation.

STABILITY
(Chart to be used as a guide only)

DOSAGE FORM CRITERIA	TABLETS	CAPSULES	LIQUIDS & GELS	OINTMENTS & CREAMS	POWDERS	INJECTABLES	SUPPOSI- TORIES	AEROSOLS
Assay All Active Ingredients or "Elements"								
POTENCY					Plus: Com- plete Testing Data On Re- constituted Forms	Plus: Preservatives Anti-oxidants, and Bacteriostats if Effec- tiveness Not Checked Under Purity Section		
Containers: (1) Appearance of Inner Walls and Cap Interiors Colour			(2) Integrity of Seals,		(3) Appearance and Adhesion of Label			
PHYSICAL CHARAC- TERISTICS	-Disintegration -Odour -Hardness or Friability -Dissolution	-Disintegration -Dissolution -Condition of Shells	-Odour -Taste -Viscosity -Specific Gravity -pH -Clarity -Precipitation of Ingredients -Non- Homogeneity of Suspensions	-Odour -Texture -pH -Homogeneity -Precipitation of Ingredients	-Odour -Texture -Clarity of Solution -Homogeneity -pH of Solution	-Clarity -Particulate Matter -pH -Precipitation of Ingredients -Optical Rotation Multiple Dose Vials Product Integrity After Initial Use	-Melting Point -Homogeneity	-Net Weight -Delivery Weight -Delivery Pressure -pH -Delivery Effectiveness (eg: Spray Pattern and Droplet Size)
MICROBIAL TESTS DEGRADATION PRODUCTS								
PURITY	-Containers: (1) Migration of Drug Into Plastic,			(2) Migration of Plasticizers Into Drug		(3) Corrosion		
	-Moisture Content	-Moisture Content	-Sterility for Ophthalmics -Particulate Matter for Ophthalmics	-Sterility for Ophthalmics -Particulate Matter for Ophthalmics	-Moisture Content	-Sterility		

STABILITÉ
(Tableau à utiliser comme guide seulement)

CRITÈRES FORME POSO- LOGIQUE	COMPRIMÉS	CAPSULES	LIQUIDES ET GELS	POMMADES ET CRÈMES	POUDRES	PRÉPARATIONS INJECTABLES	SUPPOSI- TOIRES	AÉROSOLS
Soumettre à des essais tous les ingrédients actifs ou "éléments"								
TENEUR (ACTIVITÉ)					Plus: les données complètes des essais sur les formes posologiques reconstituées	Plus: les agents de conservation, les anti-oxydants et les agents bactériostatiques, si leur efficacité n'a pas été vérifiée dans la section sur la pureté		
Contenants:	(1) apparence des parois internes et couleur de l'intérieur de bouchon (3) apparence et adhérence de l'étiquette.				(2) intégrité du sceau d'étanchéité			
CARACTÉ- RISTIQUES PHYSIQUES	-Désagréation -Odeur -Dureté, ou Friabilité -Dissolution	-Désagréation -Dissolution -Condition des capsules (vides)	-Odeur -Goût -Viscosité -Densité -pH -Clarté -Précipitation des ingrédients -Non-homogénéité des suspensions	-Odeur -Texture -pH -Homogénéité -Précipitation des ingrédients	-Odeur -Texture -Clarté de la solution -Homogénéité -pH de la solution	-Clarté -Matière particulaire -pH -Précipitation des ingrédients -Rotation optique Intégrité du produit (flacons multi-doses) après son usage initial	-Point de fusion -Homogénéité	-Poids net -Poids d'application -Pression d'application -pH -Efficacité d'application (par exemple, type de vaporisation et taille des gouttelettes)

ESSAIS MICROBIENS
PRODUITS DE DÉGRADATION

PURETÉ	-Contenants: (1) migration de la drogue dans le plastique (3) corrosion	(2) migration des plastifiants dans la drogue						
	-Humidité	-Humidité	-Stérilité des produits ophtalmiques -Matière particulaire dans les produits ophtalmiques	-Stérilité des produits ophtalmiques -Matière particulaire dans les produits ophtalmiques	-Humidité	-Stérilité		

STERILE PRODUCTS

C.02.029. In addition to the other requirements of this Division, a drug that is intended to be sterile shall be produced

- (a) in separate and enclosed areas;
- (b) under the supervision of personnel trained in microbiology; and
- (c) by a method scientifically proven to ensure sterility.

RATIONALE

Sterile products, particularly injectables, are a critical class of drugs; therefore it is extremely important to apply stringent standards of manufacture.

INTERPRETATION

The Health Protection Branch recognizes that terminal steam sterilization, when practicable, is at present considered the method of choice to ensure sterility.

In this Section,

— Aseptic area means:

a Grade A or B area (see Annex) within a clean area intended to protect sterile products manufactured within the area from any secondary microbial contamination.

— Clean area means:

a room or suite of rooms with defined environmental control of particulate and microbial contamination, constructed and used in such a way as to reduce the introduction, generation and retention of contaminants within the area. The different degrees of environmental control are defined in the Annex following this Section.

1. Premises

- i) Drugs to be rendered sterile are compounded (mixed) in a clean area;
- ii) all parenterals and other sterile drugs not subject to terminal sterilization are filled in an aseptic area. Non-parenteral sterile drugs subject to terminal sterilization may be filled in a clean area;
- iii) drugs to be labelled as sterile and which are not subjected to sterilization procedures are processed in an aseptic area;

PRODUITS STÉRILES

C.02.029. Une drogue devant être stérile doit, outre les exigences énoncées dans le présent titre, être produite

- a) dans des locaux distincts et clos;
- b) sous la surveillance d'un personnel ayant reçu une formation en microbiologie, et
- c) selon une méthode scientifiquement reconnue pour en assurer la stérilité.

PRINCIPE

Les produits stériles, surtout les préparations injectables, constituent une catégorie de drogues critiques; il est donc extrêmement important d'observer à leur sujet des normes rigides de fabrication.

INTERPRÉTATION

La Direction générale de la protection de la santé reconnaît que la stérilisation à la vapeur, en phase terminale, lorsqu'elle est possible, est présentement la méthode de choix pour assurer la stérilité.

Dans cette section,

— Aire aseptique signifie:

une aire de catégorie A ou B (voir le tableau en annexe) située à l'intérieur d'une aire propre et destinée à protéger les produits stériles qui y sont fabriqués contre toute contamination microbienne secondaire.

— Aire propre signifie:

un local ou une suite de locaux faisant l'objet d'un contrôle environnemental défini en regard de la contamination par les microorganismes et les matières particulaires, construit et utilisé de manière à réduire l'introduction, l'apparition et la conservation de contaminants. Les différents niveaux de contrôle environnemental sont définis dans le tableau en annexe.

1. Locaux

- i) Les drogues à stériliser sont fabriquées (mélangées) dans une aire propre;
- ii) tous les produits d'administration parentérale et autres drogues stériles qui ne font pas l'objet d'une stérilisation en phase terminale sont remplis dans une aire aseptique. Les drogues stériles d'administration non parentérale soumises à une stérilisation en phase terminale peuvent être remplies dans une aire propre;
- iii) les drogues qui doivent être étiquetées comme étant stériles et qui ne sont pas soumises à des procédés de stérilisation sont traitées dans une aire aseptique;

- iv) to prevent the shedding or accumulation of dust and other particulate matter, ceilings, floors and walls in the aseptic area and floors and walls in the clean area have smooth impervious surfaces which permit the repeated application of cleaning and disinfecting agents;
- v) to reduce the accumulation of dust and to facilitate cleaning, there is a minimum of projecting ledges or shelves and electrical and mechanical equipment. Coverings are desirable where walls meet floors or ceilings. Pipes and ducts are installed so that they do not create uncleanable recesses and are sealed into the walls through which they pass;
- vi) the air for clean and aseptic areas is supplied through filters of suitable efficiency. Laminar flow systems are equipped to alert personnel when the flow of air falls outside predetermined limits. Clean and aseptic areas are under positive pressure and are equipped with a warning system that alerts personnel when the pressure falls outside predetermined limits;
- vii) access to the aseptic areas is through air locks. Except for emergencies, these are arranged so that only one side or door may be opened at one time;
- viii) sliding doors which create surfaces that cannot be cleaned are not acceptable;
- ix) where required, sinks and drains are designed, located and maintained so as to minimize risks of microbial contamination;
- x) hand-washing facilities are provided in changing rooms;
- xi) live or attenuated vaccines are processed in areas separated from other sterile filling operations;
- xii) unrelated operations are not carried out in the clean and aseptic areas.

2. Equipment

- i) Equipment is easily cleaned and sterilized (or disinfected);
- ii) equipment is designed and installed in a manner that minimizes the flow of personnel, including maintenance personnel;
- iii) recording apparatuses are accurately calibrated upon commissioning and thereafter checked regularly;
- iv) planned maintenance and verification of performance are carried out on sterilizers and air filtration systems.

- iv) pour prévenir le dégagement ou l'accumulation de poussière et d'autres matières particulaires, les plafonds, murs et planchers de l'aire aseptique et les planchers et murs de l'aire propre présentent des surfaces lisses imperméables qui permettent l'utilisation répétée d'agents de nettoyage et de désinfection;
- v) pour réduire l'accumulation de poussière et faciliter le nettoyage, les pièces contiennent un minimum de rebords ou de tablettes en saillie et de pièces électriques et mécaniques. Des moulures sont souhaitables aux jonctions mur-plancher ou mur-plafond. Les tuyaux et conduites sont installés de façon à ne pas créer de recoins impossibles à nettoyer et sont scellés dans les murs qu'ils traversent;
- vi) l'air contenu dans les aires propres et aseptiques passe à travers des filtres d'une efficacité adéquate. Les systèmes de circulation d'air laminaire avertissent le personnel lorsque le débit d'air tombe à l'extérieur des limites prédéterminées. Les aires propres et aseptiques présentent une pression positive et sont munies d'un système d'avertissement qui prévient le personnel lorsque la pression tombe à l'extérieur des limites prédéterminées;
- vii) l'accès aux aires aseptiques se fait par l'entremise de sas. Sauf pour les cas d'urgence les sas sont conçus de façon à ce qu'un seul côté ou une seule porte à la fois puisse s'ouvrir;
- viii) les portes coulissantes qui présentent des surfaces impossibles à nettoyer sont inacceptables;
- ix) lorsque leur présence est nécessaire, les lavabos et les égouts sont conçus, placés et entretenus de façon à minimiser les risques de contamination microbienne;
- x) les vestiaires sont munis d'installations qui permettent de se laver les mains;
- xi) les vaccins vivants ou atténués sont fabriqués dans des aires séparées des autres opérations de remplissage stérile;
- xii) les opérations étrangères aux produits stériles ne sont pas effectuées dans les aires propres et aseptiques.

2. Équipement

- i) L'équipement est facile à nettoyer et à stériliser (ou à désinfecter);
- ii) l'équipement est conçu et disposé de façon à minimiser la circulation du personnel, dont le personnel d'entretien;
- iii) les appareils d'enregistrement sont calibrés avec précision dès qu'on commence à les utiliser et vérifiés régulièrement par la suite;
- iv) les stérilisateurs et les systèmes de filtration de l'air font l'objet d'un entretien déterminé à l'avance; leur rendement est vérifié.

3. Personnel

- i) In addition to the requirements outlined under C.02.006, the personnel responsible for the manufacture and testing of sterile products have had training in microbiology;

- ii) a high standard of personal hygiene is essential. Periodic health checks are desirable;

staff receive relevant training and are instructed to report to their supervisor any condition which may affect the product;

in the case of sterile products the assessment referred to in Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1.ii) is a medical assessment;

- iii) before working in the clean area, all personnel scrub with liquid soap and dress with clean outer garments, including coverings for the head and feet;
- iv) immediately before entering the aseptic areas, all personnel scrub with germicidal liquid soap and dress with outer garments, rubber or plastic gloves, face mask, and coverings for the head and feet, all of which have been subjected to effective sterilizing procedures.

4. Sanitation

— In aseptic areas thorough cleaning and disinfection of the floors, walls, ceilings and equipment in accordance with a written program are performed daily or prior to a different drug being compounded or filled. In clean areas thorough cleaning, including disinfection when required, of the floors, walls, ceilings and equipment in accordance with a written program is performed daily or prior to a different drug being compounded or filled. The efficacy of the procedures is routinely confirmed.

5. Manufacturing Control

- i) Inspection and control procedures are conducted outside the clean or aseptic area whenever feasible;
- ii) articles are sterilized and passed into the aseptic areas by the use of double-ended sterilisers sealed into the wall or by an equivalent method;
- iii) written standards for the quality of the air, including microbiological and particulate matter counts in the clean and aseptic areas, are available. Tests for microbiological counts are performed at least once during each day that aseptic filling and compounding operations are carried out and at appropriate intervals in areas where other compounding and filling take place;

3. Personnel

- i) En plus des exigences décrites en C.02.006, le personnel responsable de la fabrication et de l'analyse des produits stériles a une formation en microbiologie;

- ii) il est essentiel que le personnel maintienne un niveau élevé d'hygiène et il est souhaitable qu'il se soumette à des examens médicaux périodiques;

les employés reçoivent une formation pertinente et apprennent à signaler à leur surveillant toute affection susceptible d'affecter le produit;

dans le cas des produits stériles, l'évaluation mentionnée à l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1.ii) est une évaluation médicale;

- iii) avant de travailler dans l'aire propre, tout le personnel se brosse avec un savon liquide et revêt des vêtements de dessus propres, y compris un couvre-chef et des couvre-chaussures;
- iv) immédiatement avant de pénétrer dans les aires aseptiques, tout le personnel se brosse avec un savon liquide germicide et revêt des vêtements de dessus, des gants de caoutchouc ou de plastique, un masque, un couvre-chef et des couvre-chaussures, tous ces articles devant avoir été soumis à des procédés efficaces de stérilisation.

4. Hygiène

— Dans les aires aseptiques, le nettoyage à fond et la désinfection des planchers, des murs, des plafonds et de l'équipement, suivant un programme écrit, ont lieu tous les jours ou avant qu'une drogue différente soit préparée ou remplie. Dans les aires propres, un nettoyage à fond, y compris la désinfection au besoin, des planchers, des murs, des plafonds et de l'équipement, suivant un programme écrit, a lieu tous les jours ou avant qu'une drogue différente soit préparée ou remplie. L'efficacité des procédures est confirmée de façon systématique.

5. Contrôle de la fabrication

- i) Les méthodes d'inspection et de contrôle sont menées à l'extérieur de l'aire propre ou aseptique toutes les fois que c'est possible;
- ii) les articles sont stérilisés et introduits dans les aires aseptiques par l'entremise de stériliseurs à double accès scellés dans le mur ou au moyen d'une méthode équivalente;
- iii) il existe des normes écrites sur la qualité de l'air y compris les numérations microbiennes et de la matière particulaire dans les aires propres et aseptiques. Les épreuves de numération microbienne ont lieu au moins une fois par jour tous les jours où des opérations de fabrication ou de remplissage aseptiques ont lieu et à des intervalles appropriés dans les aires où d'autres opérations de fabrication ou de remplissage sont effectuées;

- iv) documented evidence is available, establishing the validity of each sterilization process;
- v) a written standard designed to test the efficiency of the overall aseptic filling operation is maintained. This standard includes a requirement to perform normal filling operations with sterile thioglycollate medium or other means suitable for dry-powder fills. The frequency of such aseptic test fills may vary with the volume of production but shall not be less than once in each three-month period and include the filling of a number of containers sufficient to reveal the contamination risk (minimum of 3000 units filled over a minimal period of one hour). The contamination rate should not exceed 0.2%;
- vi) every filled and sealed final container and contents of a parenteral drug shall be inspected individually for physical defects and where possible for particulate contamination;
- vii) filled ampoules are subjected to a leaker test;
- viii) water used in the preparation of parenteral drugs is tested for pyrogens, unless the drug in dosage form is so tested using a minimum of 10 mL/kg;
- ix) to prevent microbiological contamination and growth the time lapse between the preparation of the water for injection and/or other solvents and the sterilization of the drug is reduced to a minimum and in the case of parenteral drugs does not exceed 24 hours unless suitable precautions are taken;
- x) water used for the final rinsing of container components used for parenteral drugs is tested for pyrogens unless such components are depyrogenated subsequently;
- xi) records are available indicating that the requirements for each sterilization cycle have been met.
- iv) il existe des preuves documentées qui établissent la validité de chaque processus de stérilisation;
- v) le fabricant doit disposer d'une norme écrite conçue pour vérifier l'efficacité des opérations aseptiques globales de remplissage. Cette norme exige, entre autres, l'exécution des opérations normales de remplissage à l'aide de thioglycollate stérile ou à l'aide d'un autre produit approprié dans le cas de poudres. La fréquence de tels remplissages peut varier suivant le volume de la production mais elle doit avoir lieu au moins une fois tous les trois mois et comprendre le remplissage d'un nombre de contenants suffisamment élevé pour révéler le risque de contamination (au moins 3000 unités remplies sur une période minimale d'une heure). Le taux de contamination ne devrait pas être supérieur à 0.2%;
- vi) chaque contenant final d'une drogue parentérale, rempli et scellé, doit être inspecté séparément en même temps que son contenu afin de relever tout défaut physique et lorsque c'est possible toute présence de contamination particulaire;
- vii) les ampoules remplies sont soumises à une épreuve d'étanchéité;
- viii) l'eau utilisée pour la préparation des drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses visant à déterminer si elle contient des pyrogènes, à moins que la drogue elle-même sous forme posologique soit soumise à cette analyse à l'aide d'un échantillon minimal de 10 mL/kg;
- ix) pour prévenir la contamination et la croissance microbienne, l'intervalle qui s'écoule entre la préparation de l'eau ou d'autres solvants entrant dans les préparations injectables et la stérilisation de la drogue est réduit à un minimum et ne dépasse pas 24 heures, dans le cas des drogues d'administration parentérale, à moins que l'on prenne des précautions adéquates;
- x) l'eau utilisée pour le rinçage final des diverses composantes des contenants utilisés pour les drogues d'administration parentérale est soumise à des analyses visant à déterminer si elle contient des pyrogènes à moins que les composantes en question ne soient débarrassées sub-séquemment des pyrogènes qui pourraient s'y trouver;
- xi) il existe des dossiers démontrant que les exigences relatives à chaque cycle de stérilisation ont été observées.

ANNEX

CLEAN AREAS FOR MANUFACTURE OF STERILE PRODUCTS¹

Grade	Final Filter Efficiency (as determined by BS3928) ²	Air Changes per Hour	Max permitted number of particles per m ³ equal to or above ³		Max permitted No. of viable organisms per m ³ ^{3,4}	Nearest Equivalent Standard Classification		
			0.5µm	5µm		US Fed. Std. 209B ⁵	BS 5295 ⁶	VDI 2083, P1 ⁷
A Unidirectional air flow work station	99.997	flow of 0.3m/s (vertical) or 0.45 m/s (horiz.)	3,500	0	less than 1	100	1	—
B	99.995	5–20	3,500	0	5	100	1	3
C	99.95	5–20	350,000	2,000	100	10,000	2	5
D	95.0	5–20	3,500,000	20,000	500	100,000	3	6

1) Pharmaceutical Inspection Convention.

2) BS 3928: Method for Sodium Flame Test for Air Filters, British Standards Institution, London, 1969.

3) This condition should be achieved throughout the Clean Room when unmanned and recovered within a short "clean up" period after personnel have left. These conditions should be optimized having regard to the nature of the product being processed.

4) Mean values obtained by air sampling methods.

5) US Federal Standards 209B.

6) BS 5295: Environmental Cleanliness in Enclosed Spaces, British Standards Institution, London, 1976.

7) Verein Deutscher Ingenieure 2083, P1.

ANNEXE

AIRES PROPRES SERVANT À LA FABRICATION DES PRODUITS STÉRILES¹

Catégorie	Efficacité du filtre final (déterminée par BS3928) ²	Changements d'air/h	Nombre max. permis de particules par m ³ égal ou supérieur ³ à:		Nombre max. permis de micro-organismes viables par m ³ ^{3,4}	US Fed. Std. 209B ⁵	Classification de la norme équivalente la plus proche	
			0.5µm	5µm			BS 5295 ⁶	VDI 2083,P1 ⁷
A Poste de travail à circulation d'air unidirectionnelle	99,997	Circulation de 0.3m/s (verticale) ou 0.45m/s (horiz.)	3 500	0	moins que 1	100	1	—
B	99,995	5–20	3 500	0	5	100	1	3
C	99,95	5–20	350 000	2 000	100	10 000	2	5
D	95.0	5–20	3 500 000	20 000	500	100 000	3	6

1) Pharmaceutical Inspection Convention.

2) BS 3928: Method for Sodium Flame Test for Air Filters, British Standards Institution, London, 1969.

3) Cette condition devrait régner partout dans l'aire propre lorsqu'aucune personne ne s'y trouve et que la brève période de nettoyage a lieu après le départ du personnel. Cette condition devrait être optimisée eu égard à la nature du produit traité.

4) Valeurs moyennes obtenues au moyen des méthodes d'échantillonnage d'air.

5) US Federal Standards 209B.

6) BS 5295: Environmental Cleanliness in Enclosed Spaces, British Standards Institution, London, 1976.

7) Verein Deutscher Ingenieure 2083, P1.

APPENDIX A

MEDICAL GASES

PREFACE

All requirements of Division 2, of the Food and Drug Regulations apply to medical gases. However, due to their unique production and handling characteristics the application of the Regulations to medical gases may be different from their application to other pharmaceuticals. For example, the synthesis or manufacture of a medical gas constitutes a special situation in that the resulting drug may be both a raw material and a dosage form. In such a situation the GMP are applicable only to mixing and/or filling operations.

The Regulations of Division 2 and their “RATIONALE” are applicable to Medical Gases. In this Appendix the “INTERPRETATION” portion has been rewritten to state the principles and practices of general applicability to medical gases which are acceptable to the Health Protection Branch. This should facilitate the compliance of manufacturers and importers of medical gases with the GMP Division of the Food and Drug Regulations.

This appendix refers to medical gases in containers. It does not however apply to aerosol preparations (although they may be partly gaseous) and to mixtures of solids which are used to generate gases.

GLOSSARY OF TERMS

To supplement the definitions given in the Glossary of Terms (pages 2, 3, 4), the following additions and modifications may be useful:

CONTAINERS — see **PACKAGING MATERIAL**.

BATCH — a quantity of any medical gas homogeneous within specified limits and identified by a distinctive batch number.

LOT — a batch or portion of a batch of any medical gas, homogeneous within specified limits and identified by a distinctive batch number.

FILLER — a person who, under his own name, or under a trade, design or word mark, trade name or other name, word or mark controlled by him, packages and sells a medical gas, and includes a firm, partnership or corporation (see **MANUFACTURER**).

GAS SPECIFIC — distinctive components, such as labels, tags, placards, connections, or colour, which are exclusively used for one medical gas or gas mixture (see **PACKAGING MATERIAL**).

APPENDICE A

GAZ MÉDICAUX

PRÉFACE

Toutes les prescriptions au titre 2 du Règlement sur les aliments et drogues s'appliquent aux gaz médicaux. Cependant, étant donné les caractéristiques particulières de production et de manutention, l'application du Règlement aux gaz médicaux peut être différente de l'application aux autres produits pharmaceutiques. Par exemple, la synthèse ou la fabrication d'un gaz médical crée une situation spéciale du fait que la drogue qui en résulte peut être à la fois une matière première et une forme posologique. Dans ce genre de situation, les BPF s'appliquent uniquement aux opérations de mixtion ou de remplissage.

Le Règlement en vertu du titre 2 et ses “PRINCIPES” s'applique aux gaz médicaux. Les “INTERPRÉTATIONS” du présent appendice ont été réécrites afin d'énoncer les principes et pratiques d'application générale aux gaz médicaux et acceptables pour la Direction générale de la protection de la santé; ce qui devrait permettre aux fabricants et aux importateurs de gaz médicaux de se conformer plus facilement au titre des BPF du Règlement sur les aliments et drogues.

Le présent appendice porte sur les gaz médicaux en contenants. Il ne vise pas toutefois les préparations en aérosol (bien qu'elles soient partiellement gazeuses), ni les mélanges de solides utilisés pour produire des gaz.

GLOSSAIRE

Les modifications et ajouts suivants peuvent se révéler utiles comme complément aux définitions comprises dans le Glossaire (pages 2, 3, 4):

CONTENANTS — voir **MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT**.

DOCUMENTS-TYPES DE REMPLISSAGE — une série d'instructions visant le remplissage des contenants d'un gaz médical sous forme posologique et comprenant une description des opérations de remplissage, des contrôles, des techniques, des spécifications et des méthodes de contrôle utilisées pour garantir le gaz médical sous forme posologique (voir **FICHE DE CONDITIONNEMENT**).

GAZ SPÉCIFIQUE — des éléments distincts comme les étiquettes, les placards, les raccords ou les couleurs utilisés exclusivement pour un seul gaz médical ou mélange de gaz (voir **MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT**).

LOT DE FABRICATION — une quantité de tout gaz médical, homogène à l'intérieur de limites déterminées et identifiée par un numéro distinct de lot de fabrication.

LOT — un lot de fabrication ou une portion d'un lot de fabrication de tout gaz médical homogène à l'intérieur de limites déterminées et identifié par un numéro de lot distinct.

MASTER FILLING DOCUMENTS — a set of instructions for the filling of containers with a medical gas in dosage form containing a description of the filling operations, controls, procedures, specifications and methods of control for the assurance of the medical gas in dosage form (see **PACKAGING ORDER**).

RAW MATERIAL — the individual gases that are used in the production of medical gas mixtures.

PREMISES

C.02.004 (Page 7)

INTERPRETATION

1. The premises are adequate for the operations performed in order to prevent mix-up and contamination. They allow for the logical and orderly placement of the filling and testing equipment and of empty and filled medical gas containers. Pipes and outlets are identified as to their content.
2. Ancillary facilities such as wash-up and toilet facilities are of a type that permit good sanitary practices and are adequately ventilated.
3. Premises are maintained in a good state of repair.

EQUIPMENT

C.02.005 (Page 9)

INTERPRETATION

1. Parts which are in contact with medical gases are designed, constructed and located so as to permit cleaning and avoid contamination. Where required, fittings and accessory assemblies are designed for easy dismantling.
2. Filling and storage equipment is appropriate for medical gases. Materials used are nontoxic, nonreactive to the medical gases and corrosion resistant. Medical gas filling equipment must be designed to prevent wrong connections. It should be virtually impossible to connect a container to the wrong manifold. For the preparation of mixtures, containers may be connected either to different valves through an adapter or to a manifold which is itself connected to different medical gas outlets. Either procedure precludes the possibility of connecting a container to the wrong line.
3. Equipment is kept in a good state of repair in order to eliminate potential contamination and to ensure that the final product is within specifications. Temporary devices are avoided.

MATIÈRE PREMIÈRE — les gaz particuliers utilisés dans la production de mélanges de gaz médicaux.

PRÉPOSÉ AU REMPLISSAGE — une personne qui, sous son propre nom ou sous une marque, un dessin, des mots ou un nom de commerce ou de fabrique ou autre nom soumis à son contrôle, conditionne et vend un gaz médical; ce mot comprend aussi une société, une association d'affaires ou une compagnie (voir **FABRICANT**).

LOCAUX

C.02.004 (Page 7)

INTERPRÉTATION

1. Les locaux sont suffisamment spacieux pour permettre d'effectuer les opérations sans risque de confusion et de contamination. Ils permettent l'installation logique et ordonnée de l'équipement de remplissage et d'analyse et aussi des contenants vides ou remplis de gaz médicaux. Les tuyaux et les sorties d'écoulement sont identifiés quant à leur contenu.
2. Les installations annexes comme, par exemple, les salles qui renferment les lavabos et les toilettes sont d'un type qui permet de bonnes pratiques hygiéniques et sont suffisamment aérées.
3. Les locaux sont gardés en bon état.

ÉQUIPEMENT

C.02.005 (Page 9)

INTERPRÉTATION

1. Les différents éléments en contact avec les gaz médicaux sont conçus, construits et installés de façon à permettre le nettoyage et éviter la contamination. Au besoin, les assemblages et les pièces accessoires sont conçus pour être facilement démontés.
2. L'équipement de remplissage et d'entreposage est approprié aux gaz médicaux. Le matériel utilisé n'est pas toxique, ne réagit pas aux gaz médicaux et résiste à la corrosion. L'équipement de remplissage des gaz médicaux doit être conçu de façon à empêcher les raccords incorrects, de sorte que ce soit virtuellement impossible de connecter un contenant à la mauvaise sortie. Pour la préparation des mélanges, les contenants sont connectés soit à différentes soupapes au moyen d'un adaptateur, soit à différentes sorties d'écoulement de gaz médicaux. L'un ou l'autre de ces procédés exclut la possibilité de connecter un contenant au mauvais conduit.
3. L'équipement est gardé en bon état afin d'éliminer toute possibilité de contamination et de garantir que le produit final satisfait aux spécifications. Le recours à des expédients temporaires doit être évité.

4. An identical industrial gas of equal or higher quality may be filled, using the same equipment.

PERSONNEL

C.02.006 (Page 11)

INTERPRETATION

1. Individuals in charge of the manufacturing department and the quality control department:
 - i) hold a university or equivalent degree in a science related to the work being carried out;
 - ii) have practical experience in their responsibility area.

Note: No distinction will be made between personnel qualified by many years of experience or by university training, if after examining the situation it is decided that the individual's extensive experience compensates for any shortcomings in academic training and that the person can be considered sufficiently qualified.

2. Individuals responsible for packaging operations, including control over printed packaging materials and withdrawal of bulk drugs:
 - i) are persons qualified by training and experience;
 - ii) are directly responsible to the person in charge of the manufacturing department or a person who satisfies the qualifications outlined in section 1 above.

Note: Personnel at medical gas-filling stations who perform simple analytical tests and quality control functions in accordance with standard company procedures may be individuals with practical experience only.

3. Personnel involved in the processing of medical gases are aware of the GMP applicable to medical gases and the critical importance of this dosage form for patients. Personnel have received adequate training and have a good understanding of the importance of such factors as temperature and pressure for compressed gases.

SANITATION

C.02.007 (Page 12)

INTERPRETATION

1. Even though medical gases are handled in closed systems, areas where medical gases are filled are kept reasonably clean and tidy.

4. Le même équipement peut servir au remplissage d'un gaz industriel identique de qualité égale ou supérieure.

PERSONNEL

C.02.006 (Page 11)

INTERPRÉTATION

1. Les personnes responsables du Service de la fabrication et du Service du contrôle de la qualité:
 - i) détiennent un diplôme universitaire ou d'un niveau équivalent dans une science connexe au travail effectué;
 - ii) possèdent l'expérience requise en relation avec leur champ de responsabilité.

Nota: On ne fera aucune distinction entre le personnel qualifié par un grand nombre d'années d'expérience et celui qui a une formation universitaire lorsqu'une étude de la situation démontre que l'expérience étendue de la personne en question compense pour une formation universitaire incomplète. Dans un tel cas, la personne peut être considérée comme suffisamment qualifiée.

2. Les personnes responsables des opérations de conditionnement, y compris le contrôle du matériel de conditionnement imprimé et le retrait des drogues en vrac:
 - i) sont des personnes qualifiées par leur formation et leur expérience;
 - ii) relèvent directement de la personne responsable du Service de la fabrication ou d'une personne ayant les qualités et titres décrits à l'article 1 ci-dessus.

Nota: Dans les postes de remplissage de gaz médicaux, le personnel qui effectue des analyses simples et des tâches élémentaires de contrôle de la qualité conformément aux normes de la compagnie peut être formé de personnes qualifiées uniquement par leur formation pratique.

3. Toutes les personnes impliquées dans la transformation des gaz médicaux connaissent les BPF applicables aux gaz médicaux, de même que l'importance critique de cette forme posologique pour les patients. Tous les membres du personnel doivent recevoir une formation convenable afin de bien saisir l'importance de certains facteurs comme la température et la pression en rapport avec les gaz comprimés.

HYGIÈNE

C.02.007 (Page 12)

INTERPRÉTATION

1. Bien que les gaz médicaux soient traités à l'intérieur de systèmes fermés, les aires de remplissage sont gardées raisonnablement propres et ordonnées.

A written sanitation or housekeeping program is available on the premises of every person who produces a medical gas.

2. The sanitation or housekeeping program contains procedures such as:
 - i) cleaning requirements applicable to the plant;
 - ii) cleaning requirements applicable to processing equipment;
 - iii) cleaning intervals;
 - iv) cleaning agents;
 - v) disposal procedures for waste material and debris;
 - vi) the personnel responsible for carrying out cleaning procedures.

C.02.008 (Page 13)

INTERPRETATION

1. The requirements for hygiene of personnel engaged in the production of medical gases are similar to those which are applicable to personnel involved with other dosage forms although the extent to which they are applicable will greatly depend on the operation and procedures used. These requirements are available in writing and may include:
 - i) pre-employment medical examination;
 - ii) assessment of employees' health prior to return to their place of employment following an absence due to illness involving a communicable disease;
 - iii) action to be taken in the event of a positive diagnosis or a case suspected of being hazardous to consumers of the products;
 - iv) routine supervisory check system of employees.
2. The personal hygiene program clearly defines clothing requirements and hygiene procedures for company personnel and visitors:
 - i) where a potential for the contamination of a medical gas exists, individuals wear clean clothing and protective covering;
 - ii) unhygienic practices are not permitted in processing areas;
 - iii) minimum requirements for hygiene of personnel are spelled out when significant to the quality of the product.

Toute personne qui produit un gaz médical possède dans ses locaux un programme écrit d'hygiène et d'entretien.

2. Le programme d'hygiène et d'entretien contient des méthodes comme:
 - i) les exigences de nettoyage applicables à l'usine;
 - ii) les exigences de nettoyage applicables à l'équipement de fabrication;
 - iii) les intervalles de nettoyage;
 - iv) les agents de nettoyage;
 - v) les procédés visant à disposer des déchets et des débris;
 - vi) le personnel responsable de l'application des méthodes de nettoyage.

C.02.008 (Page 13)

INTERPRÉTATION

1. Les exigences en matière d'hygiène relatives au personnel affecté à la production de gaz médicaux sont semblables aux exigences applicables au personnel affecté à d'autres formes posologiques, bien que le degré d'applicabilité dépende des opérations et des méthodes utilisées. Ces exigences sont disponibles par écrit et peuvent inclure:
 - i) un examen médical des employés avant leur entrée en fonction;
 - ii) l'évaluation de la santé des employés avant leur retour au travail à la suite d'une absence due à une maladie transmissible;
 - iii) les mesures à prendre dans le cas d'un diagnostic positif ou en présence d'un cas susceptible de présenter un danger pour les consommateurs des produits;
 - iv) un programme d'examen régulier des employés.
2. Le programme d'hygiène définit clairement les exigences relatives au vêtement ainsi que les règles d'hygiène applicables au personnel de la compagnie et aux visiteurs, notamment:
 - i) le port de vêtements propres et de couvre-chefs de protection, lorsqu'il y a risque de contamination des gaz médicaux;
 - ii) l'interdiction de pratiques non hygiéniques sur les lieux de traitement;
 - iii) les exigences minimales d'hygiène applicables au personnel sont clairement expliquées lorsqu'elles sont déterminantes pour la qualité du produit.

RAW MATERIAL TESTING

C.02.009 (Page 15)

Note: Regulations C.02.009 and C.02.010 are only applicable to the production of mixtures of gases.

INTERPRETATION

1. Raw materials are tested on receipt at the filling facility. If it is not possible to obtain a sample from the tanker, one can obtain a specimen of the raw material after it has been added to the holding tank.
2. The manufacturer has some system that traces and documents the origin and the history of the medical gas contained in every container sold.
3. Specifications are of pharmacopoeial or equivalent status.
4. The accuracy and precision of test methods not of pharmacopoeial or equivalent status are established and documented.

C.02.010 (Page 16)

INTERPRETATION

1. The testing is performed on a sample taken after receipt on the premises of the person who fills the containers.

Note: For tests other than identity tests, Regulation C.02.010(1)(b) outlines conditions to be met, should the manufacturer, (see A.01.010(g)), importer or compounder choose to rely on the test results provided by the vendor.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing is performed on every fifth lot received or two lots a year, whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

2. Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent changes in potency and purity of the raw material. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records for shipping and receiving are available and may contain:

- the type of packaging to be employed;
- labelling requirements;

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

C.02.009 (Page 15)

Nota: Les Règlements C.02.009 et C.02.010 sont applicables uniquement à la production de mélanges de gaz.

INTERPRÉTATION

1. Les matières premières sont analysées dès leur réception au poste de remplissage. S'il est impossible d'obtenir un échantillon de la citerne de transport, on peut obtenir un spécimen de la matière première une fois qu'elle a été ajoutée au réservoir de rétention.
2. Le fabricant possède un système qui retrace et documente l'origine et les données relatives au gaz médical dans chaque contenant vendu.
3. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.
4. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.

C.02.010 (Page 16)

INTERPRÉTATION

1. Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après sa réception dans les locaux de la personne qui remplit les contenants.

Nota: Pour les analyses autres que les analyses d'identité, le Règlement C.02.010(1)(b) décrit les conditions auxquelles le fabricant (voir A.01.010(g)), l'importateur ou le producteur doit se soumettre s'il choisit de se fier aux résultats des analyses fournis par le vendeur.

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des analyses complètes sont effectuées périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots par année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot quelconque est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

2. Les conditions de transport et d'entreposage doivent être telles qu'elles préviennent toute altération de la teneur et de la pureté des matières premières. Afin de démontrer que ces conditions sont observées, il faut des modes de fonctionnement normalisés et des dossiers relatifs à l'expédition et à la réception qui peuvent contenir:

- le type de conditionnement à utiliser;
- les exigences relatives à l'étiquetage;

- mode of transportation;
- seal of package;
- verification required to ensure that each package has not been tampered with and that there are no damaged containers;
- evidence that special shipping requirements have been met.

- le mode de transport;
- la façon de sceller le contenant;
- la vérification requise pour garantir que chaque contenant n'a pas été ouvert et qu'il n'y a pas de contenants endommagés;
- les preuves que les exigences spéciales relatives à l'expédition sont observées.

MANUFACTURING CONTROL

C.02.011 (Page 18)

INTERPRETATION

1. Written procedures are available to ensure that raw materials and medical gases are stored in appropriately labelled containers.
2. Written procedures are available to ensure that raw materials and medical gases are:
 - i) identified by lot number, receiving number or laboratory control number;
 - ii) not filled until released according to written procedures issued by the quality control department;
 - iii) stored under conditions that will preserve their quality and avoid their inadvertent use.
3. Written procedures established by the quality control department are available to ensure that containers are not filled until they meet their specifications.
4. Processing operations are covered by master formulae which are prepared by and subjected to independent checks by persons having the qualifications described under Regulation C.02.006.
5. Master formulae, master manufacturing documents and master filling documents are written to provide not less than 100% of label claim.
6. Manufacturing and filling documents contain all information pertinent to the manufacture and filling of each batch of medical gas including:
 - i) in-process quality control requirements;
 - ii) equipment used;
 - iii) a mark that is unique to an individual or initials of personnel;

CONTRÔLE DE LA FABRICATION

C.02.011 (Page 18)

INTERPRÉTATION

1. Il doit exister des méthodes écrites pour que les matières premières et les gaz médicaux soient entreposés dans des contenants correctement étiquetés.
2. Il doit exister des méthodes écrites pour que les matières premières et les gaz médicaux:
 - i) soient identifiés par un numéro de lot, un numéro de réception ou un numéro de contrôle de laboratoire;
 - ii) ne soient pas soumis au remplissage jusqu'à ce qu'ils aient été libérés conformément aux méthodes écrites émises par le Service du contrôle de la qualité;
 - iii) soient entreposés dans des conditions propres à préserver leur qualité et éviter leur utilisation par inadvertance.
3. Il doit exister des méthodes écrites établies par le Service du contrôle de la qualité pour garantir que les contenants ne sont remplis que s'ils satisfont aux spécifications établies à leur égard.
4. Les opérations de traitement sont assujetties à une formule-type qui doit être préparée et soumise à des vérifications indépendantes par des personnes ayant les qualités et titres décrits à l'article C.02.006.
5. Les formules-types, les documents-types de production et les documents-types de remplissage sont établis de manière à fournir pas moins de 100% de la teneur déclarée sur l'étiquette.
6. Les documents-types de fabrication et de remplissage contiennent tous les renseignements pertinents relatifs à la fabrication et au remplissage de chaque lot de fabrication de gaz médical, y compris:
 - i) les exigences en matière de contrôle de la qualité pour les produits semi-finis;
 - ii) l'équipement utilisé;
 - iii) une marque particulière à un individu ou les initiales du personnel;

iv) name and reference to the specification for each raw material in a mixture.

7. Completed manufacturing orders include:

- i) actual yields, when applicable;
- ii) actual results of the quality checks performed;
- iii) batch or lot number, receiving number or laboratory control number of each raw material in a mixture;
- iv) a mark that is unique to an individual or the initials of personnel involved in the preparation of the mixture.

8. Batches or lots are not combined without a concentration test being performed.

9. Written instructions ensure that:

- i) the initials of supervisory personnel are recorded in the filling logs;
- ii) the lot number of the medical gas appears on each container;
- iii) filled containers are effectively quarantined until released by the quality control department.

10. All containers are appropriately labelled and identified in such a way as to be readily distinguishable as to their content. Container identification is performed according to predetermined and well recorded procedures under supervision by qualified personnel. Materials and labels used to identify containers are stored in a limited access area and restricted to designated personnel.

11. Medical gases are not released without the approval of the quality control department.

12. All measuring devices are regularly checked for accuracy, and records are maintained.

C0.02.012 (Page 21)

INTERPRETATION

1. A recall system is in place which ensures that:

- i) any action taken to recall a medical gas suspected or known to be defective is prompt and in accordance with a pre-determined plan. The procedures to be followed are in writing and known to all who may be concerned;
- ii) person or persons responsible to initiate and coordinate all recall activities are identified;

iv) la désignation et le renvoi à la spécification applicable pour chaque matière première introduite dans un mélange.

7. La fiche de fabrication complétée comprend:

- i) les rendements réels, lorsque applicable;
- ii) les résultats réels des vérifications de la qualité;
- iii) les numéros de lot ou lot de fabrication, de réception ou de contrôle de laboratoire de chaque matière première introduite dans un mélange;
- iv) une marque particulière à un individu ou les initiales des personnes qui préparent le mélange.

8. Les lots ou lots de fabrication ne peuvent être combinés sans qu'un test de concentration ne soit effectué au préalable.

9. Des instructions écrites garantissent que:

- i) les initiales du personnel chargé de la surveillance figurent sur les registres de remplissage;
- ii) le numéro de lot d'un gaz médical figure sur chaque contenant;
- iii) les contenants remplis sont gardés en quarantaine jusqu'à leur libération par le Service du contrôle de la qualité.

10. Tous les contenants sont convenablement étiquetés et identifiés de façon à ce qu'on puisse les distinguer facilement quant à leur contenu. L'identification des contenants est effectuée en fonction de procédures prédéterminées et bien enregistrées sous la surveillance d'un personnel qualifié. Le matériel et les étiquettes servant à identifier les contenants sont gardés dans un local à accès limité et leur utilisation est limitée au personnel désigné.

11. Les gaz médicaux ne peuvent être libérés sans l'approbation du Service du contrôle de la qualité.

12. Tous les instruments de mesure sont vérifiés régulièrement afin d'en établir l'exactitude, et les dossiers correspondants sont tenus.

C0.02.012 (Page 21)

INTERPRÉTATION

1. Un système de retrait du marché en vigueur assure que:

- i) toute mesure prise pour retirer du marché un gaz médical soupçonné d'être défectueux ou reconnu comme tel, s'applique sans délai et conformément à un plan prédéterminé. Les procédures à suivre sont écrites et connues de tous ceux que cela concerne;
- ii) la personne ou les personnes responsables d'entreprendre et de coordonner toutes les activités de retrait du marché sont identifiées;

iii) the recall procedure is capable of being put into operation at any time, during and outside normal working hours;

iv) the recall procedure outlines the means of notifying and implementing a recall and of deciding its extent;

v) account is taken of any products in transit when the recall is initiated;

vi) the progress and efficacy of a recall is assessed at intervals;

vii) provisions are made for the handling and disposition of recalled medical gases;

viii) the Health Protection Branch is notified of the recall.

2. A self inspection program appropriate to the type of operations of the company, in respect to medical gases, ensures compliance with Division 2 of the Food and Drug Regulations in that:

i) a comprehensive written procedure is available and describes the functions of the self-inspection program;

ii) periodic self-inspections are carried out;

iii) written reports of the findings of the inspections are prepared. (See C.02.024(1));

iv) written reports of the corrective action taken are available.

3. A system is maintained to demonstrate that any lot or batch of medical gas produced on premises other than the manufacturer's or importer's is produced in accordance with the requirements of Division 2 of the Food and Drug Regulations.

iii) la procédure de retrait peut être amorcée n'importe quand pendant les heures normales de travail et en dehors de ces heures;

iv) la procédure de retrait décrit les moyens à utiliser pour avertir et appliquer un retrait du marché et décider de sa portée;

v) l'on tient compte de tout produit en transit lorsque le retrait du marché est amorcé;

vi) le cheminement et l'efficacité d'un retrait du marché sont évalués à certains intervalles;

vii) des dispositions sont prises quant à la manutention et à la façon de disposer des drogues retirées du marché;

viii) la Direction générale de la protection de la santé est prévenue du retrait du marché.

2. Un programme d'auto-inspection adapté au type d'opérations de la société, en ce qui a trait aux gaz médicaux, voit à ce que la société se conforme au titre 2 sur les Bonnes pratiques de fabrication du Règlement sur les aliments et drogues, en ce sens que:

i) il existe un document écrit détaillant les objectifs du programme d'auto-inspection;

ii) des auto-inspections sont effectuées périodiquement;

iii) des rapports écrits portant sur les résultats des inspections sont rédigés (voir C.02.024(1));

iv) des rapports écrits sur les mesures correctives prises sont disponibles.

3. Un système est établi pour prouver que tout lot ou tout lot de fabrication d'un gaz médical produit dans des locaux autres que ceux du fabricant ou de l'importateur, a été fabriqué conformément aux exigences de ce titre.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

C.02.013 (Page 25)

INTERPRETATION

1. A person responsible for making decisions concerning quality control requirements is on site at the manufacturer and importer.

2. The quality control department has true and effective access to equipment and facilities for inspecting and testing, having regard to the nature of the products produced.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.013 (Page 25)

INTERPRÉTATION

1. Il y a sur place, chez le fabricant et l'importateur, une personne responsable de prendre les décisions relatives aux exigences du contrôle de la qualité.

2. Le Service du contrôle de la qualité a véritablement accès à l'équipement de laboratoire et aux locaux requis pour procéder à des inspections et des analyses, compte tenu de la nature des produits fabriqués.

INTERPRETATION

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.014 are attested to by the signature of the head of the quality control department, or an authorized alternate, and dated.
2. Medical gases and containers are effectively quarantined until released by the quality control department.
3. A medical gas that is returned is effectively quarantined until released by the quality control department.

INTERPRETATION

1. All decisions made by the quality control department pursuant to Regulation C.02.015 are attested to by the signature of the head of the quality control department, or an authorized alternate, and dated.
2. The tests are performed by a competent laboratory in that:
 - i) laboratory facilities are designed, equipped and maintained to suit the testing and approval (or rejection) of raw materials, medical gases and containers;
 - ii) the individual in charge of the laboratory is a university graduate holding a degree in a science related to the work being carried out and has practical experience in his responsibility area or reports to a person having these qualifications (see Regulation C.02.006 INTERPRETATION 1);
 - iii) laboratory staff are sufficient in number and are qualified to carry out the work they undertake;
 - iv) equipment is serviced and calibrated (when appropriate) at suitable intervals, and records are kept.
3. A suitable system is provided to investigate every complaint that is received regarding quality.

INTERPRÉTATION

1. Toutes les décisions prises par le Service du contrôle de la qualité conformément au Règlement C.02.014 sont authentifiées par la signature du chef du Service du contrôle de la qualité ou d'une personne autorisée et sont datées.
2. Les gaz médicaux et les contenants sont soigneusement gardés en quarantaine jusqu'à ce que le Service du contrôle de la qualité en autorise le débit.
3. Un gaz médical qui a été retourné est soigneusement gardé en quarantaine jusqu'à ce que le Service du contrôle de la qualité en autorise le débit.

INTERPRÉTATION

1. Toutes les décisions prises par le Service du contrôle de la qualité conformément au Règlement C.02.015 sont authentifiées par la signature du chef du Service du contrôle de la qualité ou d'une personne autorisée et sont datées.
2. Les analyses sont effectuées par un laboratoire compétent:
 - i) les laboratoires sont conçus, équipés et entretenus pour répondre aux besoins de l'analyse et de l'approbation (ou du rejet) des matières premières, des gaz médicaux et des contenants;
 - ii) la personne responsable du laboratoire est un diplômé universitaire, détenteur d'un diplôme dans une science reliée au travail effectué et possédant une expérience pratique dans le domaine de sa responsabilité ou qui relève d'une personne ayant ces qualités et titres (voir l'article C.02.006 INTERPRÉTATION 1);
 - iii) le personnel du laboratoire est en nombre suffisant et qualifié pour effectuer le travail qu'il entreprend;
 - iv) les appareils sont réparés et étalonnés (s'il y a lieu) à des intervalles convenables et les dossiers correspondants sont conservés.
3. Des mécanismes adéquats sont établis pour procéder à une enquête sur toute plainte reçue relative à la qualité.

PACKAGING MATERIAL TESTING

C.02.016 (Page 28)

INTERPRETATION

1. Containers are carefully examined against their specifications before filling.
2. The specifications prescribe that each container be reserved for a particular type of medical gas and be identified as such (e.g. by means of a specific colour).
3. Damaged containers or containers contaminated with oil are noted and set apart.

Note: The Compressed Gas Association Inc. Pamphlet C-6 entitled “Standards for Visual Inspection of Compressed Gas Cylinders” contains some physical specifications for cylinders.

C.02.017 (Page 29)

INTERPRETATION

This regulation would apply in the unlikely event that the containers would be tested on premises other than those where the filling takes place.

Conditions of transportation and storage should also be such that they prevent alteration of the characteristics of the packaging material. In order to demonstrate that these conditions have been met, standard operating procedures and records are available and contain:

- the type of packaging to be employed;
- labelling requirements;
- mode of transportation;
- seal of package;
- verification required to ensure that the package has not been tampered with and that there are no damaged containers.

ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

C.02.016 (Page 28)

INTERPRÉTATION

1. Avant le remplissage, les contenants sont soigneusement examinés en fonction des spécifications établies à leur égard.
2. Les spécifications exigent que chaque contenant soit réservé pour un type particulier de gaz médical et qu'il soit identifié comme tel (par exemple, une couleur spécifique).
3. Les contenants endommagés sont marqués et mis à l'écart.

Nota: Le guide G-6 intitulé “Standards for Visual Inspection of Compressed Gas Cylinders” publié par la Compressed Gas Association Inc. contient des spécifications physiques relatives aux bouteilles.

C.02.017 (Page 29)

INTERPRÉTATION

Ce Règlement serait applicable dans le cas fort improbable où les contenants seraient mis à l'épreuve dans des locaux autres que ceux où s'effectue le remplissage.

Les conditions de transport et d'entreposage devraient être telles qu'elles préviennent toute altération des caractéristiques du matériel de conditionnement. Afin de démontrer la conformité à ces conditions, des modes opératoires normalisés et des dossiers sont disponibles et indiquent:

- le type de conditionnement à utiliser;
- les exigences relatives à l'étiquetage;
- les conditions de transport;
- la façon de sceller le contenant;
- la vérification requise pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de contenants endommagés.

FINISHED PRODUCT TESTING

C.02.018 (Page 31)

INTERPRETATION

1. The written specifications contain a description of the medical gas, which includes all properties and qualities including identity, purity (contaminants) and potency (concentration) that are relevant to the preparation and use of the medical gas, together with tolerances, a description of all tests or analyses used to determine those properties and qualities, in sufficient detail to permit performance by qualified personnel, and the name or identification mark that will be employed for each medical gas throughout the processing operation.
2. Specifications are of pharmacopoeial or equivalent status.
3. The accuracy and precision of test methods not of pharmacopoeial or equivalent status are established and documented.
4. Each medical gas is tested to ensure that it meets its specifications. The test results are recorded in an appropriate document in a clear and concise manner. For a given filling operation of single gases a representative number of containers are tested. After the production of medical gas mixtures the contents of each container are tested for identity. Each container is checked in order to ensure that there is no leak.

C.02.019 (Page 32)

INTERPRETATION

Testing is performed on a sample taken after receipt on the premises of the manufacturer (see A.01.010(g)) or importer (see C.02.001) of the medical gas.

Note: For tests other than identity tests, Regulation C.02.019(1)(b) outlines conditions to be met, should the manufacturer or importer choose to rely on test results provided by the vendor.

In this case, five consecutive lots from the same manufacturer are tested and found to comply with the specifications. Furthermore, periodic complete testing is performed on every fifth lot received or two lots a year, whichever is greater.

If any lot is rejected, the vendor must be requalified.

ANALYSE DU PRODUIT FINI

C.02.018 (Page 31)

INTERPRÉTATION

1. Les spécifications écrites contiennent une description du gaz médical qui donne toutes les propriétés et qualités, y compris l'identité, la pureté (contaminants) et la teneur (concentration), pertinentes à la préparation et à l'utilisation des gaz médicaux, ainsi que les niveaux de tolérance, une description de toutes les analyses ou épreuves utilisées pour déterminer ces propriétés et qualités, d'une façon suffisamment détaillée pour en permettre l'exécution par du personnel qualifié ainsi que le nom ou la marque d'identification qui sera employé pour chaque gaz médical au cours de l'opération de traitement.
2. Les spécifications sont tirées d'une pharmacopée ou l'équivalent.
3. L'exactitude et la précision des méthodes d'analyse qui ne proviennent pas d'une pharmacopée ou l'équivalent sont établies et documentées.
4. Chaque gaz médical est analysé en fonction des spécifications qui lui sont propres. Les résultats des analyses sont enregistrés de façon claire et concise dans un document approprié. Un nombre représentatif de contenants est analysé pour toute opération donnée de remplissage de gaz simples. À la suite d'une production de mélange de gaz médicaux, le contenu de chaque contenant est soumis à une analyse d'identité. Chaque contenant est vérifié pour s'assurer qu'il n'y a pas de fuites.

C.02.019 (Page 32)

INTERPRÉTATION

Les analyses sont effectuées sur un échantillon prélevé après réception du gaz médical dans les locaux du fabricant (voir A.01.010(g)) ou de l'importateur (voir C.02.001) dudit gaz médical.

Nota: Pour les analyses autres que les analyses d'identité, le Règlement C.02.019(1)(b) décrit les conditions à remplir si le fabricant ou l'importateur décide de se fier aux résultats d'analyse fournis par le vendeur.

Dans ce cas, cinq lots consécutifs du même fabricant sont soumis à des analyses et trouvés conformes aux spécifications. De plus, des analyses complètes sont effectuées périodiquement sur chaque cinquième lot reçu ou sur deux lots au cours d'une année, suivant le nombre le plus élevé.

Si un lot est rejeté, le vendeur doit être qualifié de nouveau.

Conditions of transportation and storage should specify:

- the type of packaging to be employed;
- labelling requirements;
- mode of transportation;
- sealing precautions;
- verifications required to ensure that the package has not been tampered with and that there are no damaged containers;
- evidence that shipping requirements have been met.

RECORDS

C.02.020 – C.02.024 (Page 34-36)

INTERPRETATION

1. Records must include a copy of master filling and/or master production documents duly verified, dated and signed. Each step of the process is documented. However, rather than repeating in detail each operation in the manufacturing orders, one may refer to the master filling documents which contain all these details.
2. The following documents must be maintained by the manufacturer (see: A.01.010(g)) and importer (see: C.02.002) of a drug as they relate to the operations in Canada:
 - i) distribution records of each lot, including samples. The last date of sale referred to in C.02.022(b) refers to sale by the manufacturer or importer (the latest date prevailing);
 - ii) records of complaints relating to quality and of subsequent investigations of complaints;
 - iii) records concerning any information received respecting the quality or hazards of a drug;
 - this includes letters from regulatory agencies and users, and description of any action taken following receipt of such information. It should include information on toxicity, dosage, contra-indications, adverse reactions, symptoms and treatment of overdoses, warnings, and other related matters.
 - iv) records of the results of the self-inspection program and action taken;

Les conditions de transport et d'entreposage doivent préciser:

- le type de conditionnement à utiliser;
- les exigences relatives à l'étiquetage;
- les conditions de transport;
- la façon de sceller le contenant;
- les vérifications requises pour s'assurer que les contenants n'ont pas été ouverts et qu'il n'y a pas de contenants endommagés;
- la preuve que les exigences relatives à l'expédition ont été respectées.

DOSSIERS

C.02.020 – C.02.024 (Page 34-36)

INTERPRÉTATION

1. Les dossiers doivent comprendre une copie des documents-types de remplissage ou de fabrication dûment vérifiés, datés et signés. Chaque étape du procédé doit être documentée. Cependant, plutôt que de répéter tous les détails de chaque opération dans les fiches de fabrication, on peut se rapporter aux documents-types de remplissage qui contiennent tous ces détails.
2. Les documents suivants doivent être tenus par le fabricant (voir: A.01.010(g)) et l'importateur (voir C.02.002) d'une drogue en regard des opérations effectuées au Canada:
 - i) les dossiers de distribution de chaque lot, y compris les échantillons. La date de la vente de la drogue mentionnée à l'alinéa C.02.022(b) est la date de la dernière vente effectuée par le fabricant ou par l'importateur (la dernière date prévalant);
 - ii) les dossiers sur les plaintes relatives à la qualité des drogues et sur les enquêtes subséquentes menées à cet égard;
 - iii) les dossiers portant sur tout renseignement reçu ayant trait à la qualité d'une drogue ou les risques qu'elle présente;
 - Ces documents comprennent les lettres des organismes de réglementation et des usagers ainsi qu'une description de toute mesure prise à la suite de la réception de cette information. Ces documents devraient inclure aussi des renseignements sur la toxicité, la posologie, les contre-indications, les réactions indésirables, les symptômes et le traitement d'un surdosage, les mises en garde et autres questions du genre.
 - iv) les dossiers sur les résultats du programme d'auto-inspection et sur les mesures prises;

- v) records on the operation of the sanitation program.
- 3. The following documents must be maintained by the person who compounds raw materials into dosage form:
 - i) the written specifications for the raw materials;
 - ii) the results of the raw material testing;
 - iii) the sources of the raw materials supplied.
- 4. The following documents must be maintained by the person who packages a drug:
 - i) the written specifications for the packaging materials;
 - ii) the results of the packaging material examinations or testing;
 - iii) the sources of the packaging materials supplied.

SAMPLES

see C.02.030 (Page 5)

STABILITY

see C.02.030 (Page 5)

- v) les dossiers sur l'application du programme d'hygiène.
- 3. Les documents suivants doivent être tenus par la personne qui transforme les matières premières en forme posologique:
 - i) les spécifications écrites de ces matières premières;
 - ii) les résultats d'analyses des matières premières;
 - iii) les sources des matières premières fournies.
- 4. Les documents suivants doivent être tenus par la personne qui conditionne une drogue:
 - i) les spécifications écrites du matériel de conditionnement;
 - ii) les résultats des examens du matériel de conditionnement;
 - iii) les sources du matériel de conditionnement fourni.

ÉCHANTILLONS

voir C.02.030 (Page 5)

STABILITÉ

voir C.02.030 (Page 5)

APPENDIX B

PLANT MASTER FILES

PREFACE

This is a replacement for the Guide for the Preparation of Plant Master Files and Imported Drug Submissions published in June 1971. A manufacturer or importer who chooses to comply with Food and Drug Regulation C.02.020(1)(c) by maintaining a Plant Master File (PMF) on the contract producer of the drug(s) can use the following format for the development of the PMF. The sub-headings and numbers starting with “Premises C.02.004” are direct references to those found in the GMP Division of the Food and Drug Regulations. The format of the PMF should follow this numbering system.

Photographs and/or audio-visual aids are useful to better illustrate the plant's operations.

The intent of any PMF is to show compliance with the GMP Division of the Regulations and is not meant to solicit specific product information. However, it is acceptable to submit product specific data as an illustration of how compliance with a specific regulation is attained.

When the responsibility for conformance to a GMP requirement or sub-part thereof is not that of the contract producer, it has been identified as “not applicable”.

GENERAL DATA

NAME:

Name of the manufacturer responsible for production.

ADDRESS:

Complete address should include number and street, city, province or state, country and postal code of the premises where production takes place.

CANADIAN CONTACT:

Name and title of position of the person to contact regarding the PMF. Include the complete address as well as the telephone number where the person may be reached.

DOSAGE FORMS:

List all drugs which are produced on the premises and are exported to Canada. Specify their active ingredient(s), strength and dosage form. Identify any aspect of the production that is performed by a third party and give their name and the complete address.

APPENDICE B

FICHES MAÎTRESSES DE FABRICATION

PRÉFACE

Le présent document sert de remplacement au Guide pour la préparation des fiches maîtresses de fabrication et des présentations de drogues importées publié en 1971. Le mode suivant de préparation de la fiche maîtresse de fabrication (FMF) peut être utilisé par le fabricant ou l'importateur qui choisit de se conformer au Règlement sur les aliments et drogues C.02.020(1)(c) en tenant une FMF sur le producteur contractuel de la(des) drogue(s) qu'il vend. Les sous-titres et numéros commençant par “Locaux C.02.004” constituent des références directes aux sous-titres et numéros du Guide des BPF du Règlement sur les aliments et drogues. La FMF doit suivre ce système de numérotation.

Des photographies ou des moyens audio-visuels peuvent être utiles pour mieux illustrer les opérations de l'usine.

La FMF vise à démontrer la conformité au Règlement relatif aux BPF et non à chercher des renseignements précis sur un produit. Il est toutefois acceptable de soumettre des données spécifiques sur un produit pour illustrer la conformité à un Règlement en particulier.

Dans les cas où la responsabilité de la conformité à une prescription des BPF ou à un alinéa ne relève pas du producteur contractuel, la mention “non pertinent” est inscrite.

DONNÉES GÉNÉRALES

NOM:

Nom du fabricant responsable de la production.

ADRESSE:

Adresse complète; doit comprendre rue et numéro, ville, province ou État, pays et code postal des locaux où la production a lieu.

CONTACT CANADIEN:

Nom et désignation de poste de la personne à rejoindre en rapport avec les BPF. Inclure l'adresse complète et le numéro de téléphone de l'endroit où la personne peut être rejointe.

FORMES POSOLOGIQUES:

Dresser une liste de toutes les drogues produites dans les locaux et exportées au Canada. Indiquer leurs ingrédients actifs, la teneur et la forme posologique. Identifier tout aspect de la production effectuée par un tiers y compris le nom et l'adresse complète des locaux.

PREMISES

C.02.004 (Page 7)

- (a) A comprehensive floor plan or blueprint showing areas concerned with production.
- (b) A description of the design and construction of the building(s), emphasizing construction of walls, ceilings and floors, indicating wall sealers and finishing materials used.
- (c) A description of the ventilation system clearly indicating how its design prevents movement of extraneous material from one area to another.

A description of the lighting system with regard to its adequacy and cleanability.

EQUIPMENT

List the type of key production equipment.

C.02.005 (Page 9)

- (a) Indicate the type of material in contact with raw materials, in-process materials or drugs and how the surfaces of the equipment are cleaned. Indicate the measures taken to ensure that the cleaner/sanitizer does not contaminate the product.
- (b) Indicate measures taken to prevent contamination and addition of extraneous material (other than in part a):
 - shielding of in-process drugs;
 - segregation of equipment within processing areas;
 - type of dust collection system.
- (c) Indicate the maintenance program and personnel responsible to ensure that the equipment functions in accordance with its intended use.

PERSONNEL

C.02.006 (Page 11)

An organization chart showing lines of authority between supervisory and management levels.

A list of individuals in charge of the Quality Control and Production Departments. State their areas of responsibility, education, training, experience and length of service in present position.

A review of in-plant formal training related to Good Manufacturing Practices provided for employees of various levels.

LOCAUX

C.02.004 (Page 7)

- (a) Un plan détaillé indiquant les aires réservées à la production.
- (b) Une description de la conception et de la construction de l'usine, et notamment la construction des murs, des plafonds et des planchers. Indiquer les matériaux utilisés pour sceller les joints entre les murs de même que les matériaux de finition.
- (c) Une description du système d'aération indiquant clairement comment sa conception empêche la migration de substances étrangères d'une aire à l'autre.

Une description du système d'éclairage pour démontrer qu'il est adéquat et facile à nettoyer.

ÉQUIPEMENT

Décrire les types d'équipement-clef de production.

C.02.005 (Page 9)

- (a) Indiquer le type de matériel en contact avec les matières premières, les matières semi-finies ou les drogues, de même que les méthodes de nettoyage des surfaces de l'équipement. Indiquer les mesures prises pour s'assurer que les produits nettoyants et désinfectants ne contaminent pas les médicaments.
- (b) Indiquer les mesures prises pour empêcher la contamination et l'introduction de toute matière étrangère (autres qu'à la partie a):
 - protection des drogues semi-finies;
 - isolation de l'équipement à l'intérieur des aires de traitement;
 - type de système de contrôle de la poussière.
- (c) Indiquer le programme d'entretien et le personnel chargé de s'assurer que l'équipement fonctionne suivant l'usage prévu.

PERSONNEL

C.02.006 (Page 11)

Un organigramme indiquant les voies hiérarchiques entre la direction et le personnel chargé de la surveillance.

Une liste des personnes responsables des Services de production et du contrôle de la qualité. Inclure les sphères d'attribution, la scolarité, la formation, l'expérience et l'ancienneté dans ces postes en particulier.

Un examen de la formation officielle offerte sur place aux employés de divers niveaux sur les Bonnes pratiques de fabrication.

SANITATION

C.02.007 (Page 12)

- (1) The qualifications of the personnel responsible for the written sanitation program.
- (2)(a) A copy or resumé of the written sanitation program for both the premises and the equipment, outlining the frequency of cleaning, cleaning equipment and materials used.
- (2)(b) Indicate the precautions taken and monitoring performed to promote clean, sanitary and orderly premises which are free from accumulated waste, discarded equipment, insects, rodents, and microbial contamination where susceptible products are produced.

C.02.008 (Page 13)

- (1) A copy or resumé of the written requirements for health: specifying examination given at time of employment and upon return of an employee after absence due to a communicable disease.

A copy or resumé of the written program for hygienic behavior and clothing: including wash-up regulations, frequency of clothing changes, and where eating and smoking may take place.

- (2) Provision for the reporting of employee health conditions which may contaminate a product.

RAW MATERIAL TESTING

C.02.009 (Page 15)

- (1) State if all tests required by the specifications for the raw material are performed prior to its use.
- (2) Describe the controls to ensure that only raw materials meeting their specifications are used.
- (3) Not applicable.
- (4) Procedure for re-evaluation of raw materials after specified periods of storage.

HYGIÈNE

C.02.007 (Page 12)

- (1) Les qualités et titres du personnel responsable du programme d'hygiène écrit.
- (2)(a) Une copie ou un résumé du programme d'hygiène relatif aux locaux et à l'équipement. Décrire la fréquence de nettoyage de même que l'équipement et les agents de nettoyage utilisés.
- (2)(b) Indiquer les précautions prises et la surveillance exercée pour favoriser la propreté, l'hygiène et l'ordre et s'assurer que les aires réservées à la fabrication des produits vulnérables sont libres de déchets accumulés, d'équipement mis au rancart, d'insectes, de rongeurs et de contamination microbienne.

C.02.008 (Page 13)

- (1) Une copie ou un résumé des exigences relatives à la santé: précisant l'examen effectué au moment de l'entrée en fonction et au moment du retour au travail de l'employé à la suite d'une absence due à une maladie transmissible.

Une copie ou un résumé du programme d'hygiène écrit définissant les exigences relatives aux pratiques d'hygiène et au vêtement: y compris les règlements touchant le lavage des mains, la fréquence des changements de vêtements et les lieux où il est permis de manger et de fumer.

- (2) La façon de suivre l'état de santé d'employés susceptibles de contaminer un produit.

ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

C.02.009 (Page 15)

- (1) Indiquer si toutes les analyses requises en vertu des spécifications d'une matière première ont été effectuées avant que celle-ci ne soit utilisée.
- (2) Décrire les contrôles qui permettent de garantir que seules sont utilisées des matières premières conformes à leurs spécifications respectives.
- (3) Non pertinent.
- (4) Décrire la méthode de réévaluation des matières premières après les périodes spécifiées d'entreposage.

- (5) State the general specifications required for raw materials. Include microbial specifications established for those raw materials which can support microbial growth.

Identify the personnel responsible for approving the written specifications.

C.02.010 (Page 16)

- (1) Procedure used to ensure that samples are representative of the lot or batch received.

Indicate if each lot or batch of raw material is fully tested after receipt on the premises of the person who compounds the raw materials into dosage form. If any testing is performed before receipt, indicate the procedures used to ensure that a vendor consistently manufactures raw materials in compliance with their specifications, with emphasis on frequency of complete confirmatory testing and conditions of transportation and storage.

- (2) Confirmation that an identity test is performed after receipt on the premises of the person who compounds the raw material into dosage form.

MANUFACTURING CONTROL

C.02.011 (Page 18)

RAW MATERIAL AND PACKAGING MATERIAL CONTROL

A résumé of procedures used to control the flow of raw materials and packaging materials from the time of entry into the plant to disposition to the storage area with particular emphasis on:

- the procedures used for recording the receipt of incoming materials, proper identification of containers, assignment of receiving, lot or control numbers and transfer to quarantine;
- storage and quarantine conditions;
- procedures for transferring released raw and packaging materials to their respective storage areas, indicating conditions of storage and methods of identification.

MANUFACTURING AND PACKAGING CONTROL

A résumé of the control procedures utilized in monitoring all manufacturing and packaging operations. It may be useful to make reference to a master production document.

- (5) Indiquer les spécifications générales relatives aux matières premières. Inclure les spécifications microbiennes établies pour les matières premières pouvant tolérer la croissance microbienne.

Identifier le personnel chargé d'approuver les spécifications écrites.

C.02.010 (Page 16)

- (1) Décrire la méthode utilisée pour s'assurer que les échantillons sont représentatifs du lot ou du lot de fabrication reçu.

Indiquer si chaque lot ou lot de fabrication de la matière première est soumis à une analyse complète après réception dans les locaux de la personne qui transforme les matières premières en formes posologiques. Si des analyses sont effectuées avant la réception, indiquer les méthodes utilisées pour s'assurer que les matières premières vendues par le vendeur sont fabriquées de façon constante selon les spécifications établies pour ces matières. Mettre l'accent sur la fréquence des analyses de vérification complètes et les conditions de transport et d'entreposage.

- (2) Fournir la confirmation que les matières premières reçues dans les locaux de la personne qui transforme celles-ci en forme posologique sont soumises à une analyse d'identité.

CONTRÔLE DE LA FABRICATION

C.02.011 (Page 18)

CONTRÔLE DES MATIÈRES PREMIÈRES ET DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

Un résumé des méthodes utilisées pour contrôler l'acheminement des matières premières et du matériel de conditionnement à partir du moment où ils arrivent à l'usine jusqu'au moment de leur disposition dans l'aire d'entreposage, avec accent sur:

- les méthodes utilisées pour enregistrer la réception des matières, l'identification exacte des contenants, le contrôle de réception, les numéros de lot ou de contrôle et le transfert en quarantaine;
- les conditions d'entreposage et de quarantaine;
- les méthodes utilisées pour transférer les matières premières et le matériel de conditionnement libérés dans leurs aires d'entreposage et les méthodes d'identification.

CONTRÔLE DE LA FABRICATION ET DU CONDITIONNEMENT

Un résumé des méthodes de contrôle utilisées pour surveiller toutes les opérations de la fabrication et du conditionnement. L'utilisation d'un document-type de production comme source de référence peut s'avérer utile.

Particular emphasis should be made on:

- development of master formulae indicating personnel responsible for preparation and checking, details incorporated, control and utilization;
- preparation of manufacturing and packaging orders indicating details incorporated, tolerances, control and utilization of orders and personnel responsible;
- in-process controls exercised on equipment and materials, for example, identification of equipment for product being processed, tablet weight checks, ointment fill checks, liquid pH checks;
- quarantine and storage of bulk processed drugs prior to final packaging;
- the controls exercised over printed packaging materials with emphasis on location and method of storage, personnel responsible, inventory control, dispensing, coding, disposal of unused coded printed packaging materials or any other additional controls;
- quarantine and storage of finished packaged products prior to release for sale.

Mettre l'accent sur:

- la préparation des formules-types indiquant les personnes responsables de la préparation et de la vérification, les détails incorporés, le contrôle et l'utilisation;
- la préparation des fiches de fabrication et de conditionnement indiquant les détails incorporés, les limites de tolérance, le contrôle et l'utilisation des fiches et les personnes responsables;
- les contrôles appliqués à l'équipement et aux matières en cours de traitement; par exemple, l'identification de l'équipement utilisé pour traiter les produits, les vérifications du poids des comprimés, les vérifications du remplissage des onguents, les vérifications du pH des liquides;
- la mise en quarantaine et l'entreposage des drogues en vrac avant le conditionnement final;
- les contrôles relatifs au matériel de conditionnement imprimé, avec accent sur l'aire et la méthode d'entreposage, le personnel responsable, le contrôle de l'inventaire, la distribution, le codage, la façon de disposer du matériel de conditionnement codé, imprimé et non utilisé, ou tout autre contrôle additionnel;
- la mise en quarantaine et l'entreposage des produits conditionnés finis avant leur libération pour la vente.

C.02.012 (Page 21)

- (a) Outline the system to be used to recall any lot or batch of drug. In the case of foreign contract producers emphasis should be made on the system for drugs exported to Canada.
- (b) A copy or résumé of the self-inspection program for the premises, describing the procedures and personnel responsible.
- (c) Describe the system by which the contract producer ensures that any contract production performed for him is in accordance with the GMP Division of the Regulations.

C.02.012 (Page 21)

- (a) Décrire le système à utiliser pour le retrait de tout lot ou lot de fabrication d'une drogue. Dans le cas des producteurs contractuels étrangers, le système doit prévoir des mesures pour les drogues exportées au Canada.
- (b) Une copie ou un résumé du programme d'auto-inspection de l'usine décrivant les méthodes et les personnes responsables.
- (c) Décrire le système utilisé par le producteur contractuel pour garantir que les drogues produites ailleurs que dans son usine sont conformes au titre des BPF du Règlement.

QUALITY CONTROL DEPARTMENT

C.02.013 (Page 25)

- (1) If not previously outlined under Personnel, list the supervisory personnel within the quality control department, stating education, experience, training, responsibilities and to whom they report.

SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.013 (Page 25)

- (1) Inscrire les personnes responsables du service du contrôle de la qualité si elles ne sont pas déjà inscrites sous la rubrique Personnel. Indiquer la scolarité, l'expérience, la formation, les responsabilités et l'autorité dont elles relèvent.

- (2) State the level of management to which the head of quality control reports. Indicate which decisions respecting product quality can be over-ruled by another authority. Outline the procedures followed in such cases.

C.02.014 (Page 25)

Briefly outline the responsibilities of the quality control department in the review of documentation and approval of the following:

- (1) finished products for sale;
- (2) returned drugs for resale;
- (3) raw materials and packaging materials for release;
- (4) reprocessing of a lot or batch of a drug.

C.02.015 (Page 26)

- (1) Briefly outline the responsibilities of the quality control department in the examination and concurrence of production and transportation methods and procedures that may affect the quality of a drug.
- (2) Describe the system used to investigate complaints received concerning product quality.
- (3) Indicate the procedure by which the quality control department assures itself that all testing required is performed by a competent laboratory, specifying its capabilities, the type of analytical apparatus available and the calibration and service procedures used. If any laboratory work is performed by a contract laboratory, indicate the personnel in charge and their qualifications.

PACKAGING MATERIAL TESTING

C.02.016 (Page 28)

- (1) State if all tests required by the specifications for the packaging material are performed prior to use.
- (2) Describe the controls to ensure that only packaging materials meeting their specifications are used.
- (3) State the general specifications required for packaging materials.

Identify the personnel responsible for approving the written specifications.

- (2) Indiquer le niveau de gestion dont relève le chef du service du contrôle de la qualité. Indiquer quelles sont les décisions relatives à la qualité d'un produit qui peuvent être renversées par une autre personne en autorité. Décrire les méthodes utilisées, le cas échéant.

C.02.014 (Page 25)

Décrire brièvement les responsabilités du service du contrôle de la qualité relativement à la révision de la documentation et à l'approbation:

- (1) des produits finis prêts pour la vente;
- (2) des drogues retournées qui seront revendues;
- (3) des matières premières et du matériel de conditionnement à libérer;
- (4) du nouveau traitement d'un lot ou lot de fabrication d'une drogue.

C.02.015 (Page 26)

- (1) Décrire brièvement les responsabilités du service du contrôle de la qualité sur le plan de l'analyse et de l'approbation des méthodes et procédés de production et de transport qui pourraient avoir un effet sur la qualité d'une drogue.
- (2) Décrire le système utilisé pour étudier les plaintes reçues en rapport avec la qualité des produits.
- (3) Indiquer les méthodes utilisées par le service du contrôle de la qualité pour s'assurer que toutes les analyses requises sont effectuées par un laboratoire compétent. Inclure les types d'appareils analytiques disponibles de même que les méthodes d'étalonnage utilisées. Indiquer si des travaux de laboratoire sont confiés à un laboratoire contractant; si c'est le cas, identifier les personnes responsables et préciser leurs qualités et titres.

ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

C.02.016 (Page 28)

- (1) Indiquer si toutes les analyses requises en vertu des spécifications établies pour le matériel de conditionnement sont effectuées avant que le matériel ne soit utilisé.
- (2) Décrire les contrôles utilisés pour s'assurer que seul est utilisé un matériel de conditionnement conforme aux spécifications établies.
- (3) Énoncer les spécifications générales requises pour le matériel de conditionnement.

Identifier le personnel chargé d'approuver les spécifications écrites.

- (1) A description of sampling procedures indicating the methods employed and the personnel responsible for obtaining these samples for testing purposes. Procedure to ensure that samples are representative of the batch received.

Indicate if each lot or batch of packaging materials is fully tested after receipt on the premises of the person who packages the drug.

If testing is performed before receipt, indicate the procedures used to ensure that a vendor consistently manufactures packaging materials which comply with their specifications, with emphasis on frequency of complete confirmatory testing and on conditions of transportation and storage.

- (2) Confirmation that, after receipt on the premises of the person who packages the drugs, an identity test is performed on packaging materials and that labels are examined or tested to ensure that they comply with their specifications.

FINISHED PRODUCT TESTING

- (1) State if all the tests required by the specifications for the drug in dosage form are performed prior to sale.
- (2) Describe the controls to ensure that only drugs in dosage form meeting their specifications are made available for sale.
- (3) State the general specifications required for the dosage form or packaged dosage form.

Identify the personnel responsible for approving written specifications.

- (1) Describe the procedure to ensure that samples are representative of each lot or batch.

If the drug in dosage form is produced by a contract producer, indicate if each lot or batch of the drug in dosage form is fully tested after receipt on the premises of the foreign manufacturer selling the product to the Canadian manufacturer or importer.

- (1) Une description de l'échantillonnage indiquant la méthode utilisée et les personnes chargées d'obtenir les échantillons pour fins d'analyse. La méthode doit permettre de vérifier si les échantillons sont représentatifs du lot reçu.

Indiquer si chaque lot ou lot de fabrication de matériel de conditionnement est complètement analysé après réception dans les locaux de la personne qui conditionne la drogue.

Si les analyses sont effectuées avant réception, indiquer les méthodes utilisées pour s'assurer que le vendeur fabrique le matériel de conditionnement d'une façon constante selon les spécifications établies. Indiquer la fréquence des analyses de vérification complètes et les conditions de transport et d'entreposage.

- (2) Fournir la confirmation qu'après réception dans les locaux de la personne qui conditionne les drogues, le matériel de conditionnement est soumis à des analyses d'identité et les étiquettes examinées ou analysées pour assurer leur conformité aux spécifications établies à leur égard.

ANALYSE DU PRODUIT FINI

- (1) Indiquer si, avant sa mise en vente, la drogue sous forme posologique est soumise à toutes les analyses requises en vertu des spécifications établies à l'égard de cette drogue.
- (2) Décrire les contrôles utilisés pour garantir que seules les drogues sous forme posologique conformes à leurs spécifications respectives sont mises en vente.
- (3) Indiquer les spécifications générales régissant les drogues sous forme posologique ou les drogues sous forme posologique conditionnées.

Identifier les personnes chargées d'approuver les spécifications écrites.

- (1) Décrire la méthode utilisée pour s'assurer que les échantillons sont représentatifs de chaque lot ou lot de fabrication.

Si la drogue sous forme posologique est produite par un producteur contractuel, indiquer si chaque lot ou lot de fabrication de drogue sous forme posologique est entièrement analysé après réception dans les locaux du fabricant étranger qui vend le produit au fabricant ou à l'importateur canadien.

If testing is performed before receipt, indicate the procedures used to ensure that a vendor consistently manufactures drugs in dosage form which comply with their specifications, with emphasis on frequency of complete confirmatory testing and on conditions of transportation and storage.

(2) Not applicable.

RECORDS

C.02.020 (Page 34)

(1) State if records are kept for:

- a) master production documents;
- b) individual lot or batch records;
- c) records derived from the system used by the contract producer to ensure that any contract production performed for him is in accordance with the GMP Division of the Regulations;
- d) stability data supporting the expiry date;
- e) dosage form testing.

(2) State if the contract producer who compounds raw materials into dosage form and packages dosage forms makes available to the Canadian manufacturer or importer the results of testing performed on raw materials and packaging materials.

(3) State if the following are kept on the premises of the contract producer who compounds raw materials into dosage form:

- a) written specifications for the raw materials;
- b) evidence of the testing of raw materials.

(4) State if the following are kept on the premises of contract packager:

- a) written specifications for the packaging materials;
- b) evidence of examination or testing of packaging materials.

C.02.021 (Page 35)

(1) State the length of time that records of production and finished product testing are kept.

(2) State the length of time that records on the testing of raw materials and packaging materials are kept.

Si des analyses sont effectuées avant la réception, indiquer les méthodes utilisées pour s'assurer que le vendeur fabrique d'une façon constante des drogues sous forme posologique conformes aux spécifications établies à leur égard. Mettre l'accent sur la fréquence des analyses et les conditions de transport et d'entreposage.

(2) Non pertinent.

DOSSIERS

C.02.020 (Page 34)

(1) Indiquer si des dossiers sont tenus pour:

- a) les documents-types de production;
- b) les lots ou lots de fabrication particuliers;
- c) les dossiers portant sur le système utilisé par le producteur contractuel pour s'assurer que toute production effectuée pour lui est conforme au Règlement relatif aux BPF;
- d) les données sur la stabilité en fonction de la date limite d'utilisation;
- e) les analyses des drogues sous forme posologique.

(2) Indiquer si le producteur contractuel qui transforme les matières premières en formes posologiques et qui conditionne ces formes posologiques fournit au fabricant ou à l'importateur canadien les résultats des analyses des matières premières et du matériel de conditionnement.

(3) Indiquer si le producteur contractuel qui transforme les matières premières en formes posologiques conserve dans ses locaux:

- a) les spécifications écrites établies pour ces matières premières;
- b) une preuve des analyses des matières premières.

(4) Indiquer si le conditionneur contractuel conserve dans ses locaux:

- a) les spécifications écrites établies pour le matériel de conditionnement;
- b) une preuve des examens ou analyses du matériel de conditionnement.

C.02.021 (Page 35)

(1) Indiquer pendant combien de temps sont conservés les dossiers portant sur la production et les analyses du produit fini.

(2) Indiquer pendant combien de temps sont conservés les dossiers portant sur l'analyse des matières premières et du matériel de conditionnement.

C.02.022 (Page 35)

State the length of time that the distribution records for each lot or batch of a drug are kept.

C.02.023 (Page 35)

- (1) State if records of complaints and their investigation are kept by the contract producer of the drug. Length of time these records are kept.
- (2) State if records are kept of any information respecting the quality or hazards of a drug by the contract producer. Length of time these records are kept.

C.02.024 (Page 36)

- (1) State if records are kept on the results of the self-inspection program and state the length of time these records are kept.
- (2) State if records are kept on the operation of the sanitation program and state the length of time the records are kept.

SAMPLES

C.02.025 (Page 39)

- (1) Not applicable.
- (2) Describe the procedure used to ensure that samples of each lot or batch of raw material are kept by the person who compounds the raw material into dosage form and state the length of time these samples are kept.

C.02.026 (Page 39)

State the criteria used to establish the quantities of raw materials to be kept.

STABILITY

C.02.027 (Page 41)

Describe the stability program to determine expiry dates, if they have been established by the contract producer.

C.02.028 (Page 41)

Describe the ongoing stability program if performed by the contract producer.

C.02.022 (Page 35)

Indiquer pendant combien de temps sont conservés les dossiers portant sur la distribution de chaque lot ou lot de fabrication d'une drogue.

C.02.023 (Page 35)

- (1) Indiquer si le producteur contractuel d'une drogue qui fait l'objet de plaintes conserve des dossiers sur les plaintes et les enquêtes menées à cet égard. Indiquer pendant combien de temps sont conservés ces dossiers.
- (2) Indiquer si le producteur contractuel conserve des dossiers portant sur les renseignements relatifs à la qualité ou aux dangers d'une drogue. Indiquer pendant combien de temps sont conservés ces dossiers.

C.02.024 (Page 36)

- (1) Indiquer si des dossiers sont tenus sur les résultats du programme d'auto-inspection. Indiquer aussi pendant combien de temps sont conservés ces dossiers.
- (2) Indiquer si des dossiers sont tenus sur l'application du programme d'hygiène. Indiquer aussi pendant combien de temps sont conservés ces dossiers.

ÉCHANTILLONS

C.02.025 (Page 39)

- (1) Non pertinent.
- (2) Décrire la méthode utilisée pour s'assurer que la personne qui transforme les matières premières en formes posologiques conserve un échantillon de chaque lot ou lot de fabrication de ces matières. Indiquer pendant combien de temps sont conservés ces échantillons.

C.02.026 (Page 39)

Énoncer les critères utilisés pour déterminer les quantités de matières premières à conserver.

STABILITÉ

C.02.027 (Page 41)

Décrire le programme de stabilité qui permet de déterminer les dates limites d'utilisation si elles ont été déterminées par le producteur contractuel.

C.02.028 (Page 41)

Décrire le programme permanent de stabilité appliqué par le producteur contractuel.

STERILE PRODUCTS

C.02.029 (Page 45)

- (a) Provide a separate floor plan if not included under Premises, indicating location of fixtures and equipment in the areas designated for the manufacture and filling of sterile products. Indicate the areas to be used for production of terminally sterilized products as opposed to those used for production or filling by an aseptic process.

Describe the floors, walls, doors, ceilings, sinks, permanent fixtures and their design to facilitate easy and effective cleaning.

Describe the circulating air system used to supply this area, indicating type and percentage efficiency of air filters and diagrams to show direction of airflow from one area to another. Identify the method used and frequency of monitoring the flow of air.

- (b) If not previously outlined under personnel, list the qualifications of the supervisory personnel involved in the manufacture of sterile products.
- (c) Describe the following:
 - the controls exercised by personnel in the sterile products manufacturing areas regarding wash-up procedures and type of clothing worn (indicate the extent of coverage and the frequency of change);
 - the sterilization method(s) and the equipment employed;
 - the procedures used to assess the efficiency of the sterilization method(s) employed as well as the frequency of reassessment;
 - the methods and equipment employed in sterilizing the following:
 - all processing, filling and packaging equipment;
 - clothing (e.g.: headwear, gowns, gloves, shoes, masks);
 - raw materials and containers;
 - bulk materials and containers;
 - packaging materials (vials, ampoules, closures, caps or any other materials in contact with the product);
 - the washing procedures for packaging materials prior to sterilization;
 - the procedure by which sterilized articles are transferred into aseptic areas;

PRODUITS STÉRILES

C.02.029 (Page 45)

- (a) Fournir un plan distinct s'il n'est pas déjà compris sous la rubrique Locaux. Inclure l'emplacement des installations et de l'équipement dans les aires réservées à la fabrication et au remplissage de produits stériles. Indiquer les aires servant à la production de produits qui font l'objet d'une stérilisation en phase terminale par opposition aux aires utilisées pour la production ou le remplissage par méthode aseptique.

Décrire les planchers, les murs, les portes, les plafonds, les lavabos, les installations permanentes et leur conception permettant un nettoyage facile et efficace.

Décrire le système de circulation d'air utilisé dans ces locaux, indiquant le type de filtres et leur pourcentage d'efficacité et comprenant des schémas pour montrer la direction de la circulation d'air d'un local à un autre. Identifier la méthode utilisée pour surveiller le débit d'air.

- (b) Fournir les qualités et titres des personnes chargées de surveiller la fabrication des produits stériles, s'ils ne sont pas inclus sous la désignation Personnel.
- (c) Décrire:
 - les contrôles exercés par le personnel dans les aires de fabrication des produits stériles en ce qui a trait aux méthodes de nettoyage et aux types de vêtements portés (indiquer ce que les vêtements recouvrent et la fréquence de changement des vêtements);
 - les techniques de stérilisation et l'équipement utilisé;
 - les méthodes utilisées pour évaluer l'efficacité des techniques de stérilisation ainsi que la fréquence des réévaluations;
 - les techniques et l'équipement utilisés pour stériliser:
 - tout l'équipement servant à la transformation, au remplissage et au conditionnement;
 - les vêtements (par exemple couvre-chefs, vêtements de dessus, gants, chaussures, masques);
 - les matières premières, y compris les contenants;
 - le matériel en vrac, y compris les contenants;
 - le matériel de conditionnement (fioles, ampoules, capsules, bouchons ou tout autre matériel qui entre en contact avec le produit);
 - les méthodes de nettoyage appliquées au matériel de conditionnement avant la stérilisation;
 - la méthode utilisée pour transférer les articles stérilisés dans les aires aseptiques;

— the maintenance program for recording instruments, sterilizers and air filtration systems;

— the procedures used to prevent contamination, with emphasis on cleaning techniques indicating type of disinfectant, frequency and method of use and other techniques;

— the techniques to monitor the environmental air for the presence of bacteria and particulate matter, indicating the frequency of determinations and the written standards for the quality of the air;

— type of equipment used and trade name (if possible) for the production and storage of water. Indicate water supply, frequency of cleaning the equipment, duration and conditions of storage, frequency of testing for pyrogens, conductivity measurements or any other tests;

— any additional procedures used to ensure the quality of the finished product such as physical examination for extraneous matter and leaker test for ampoules.

— le programme d'entretien des appareils d'enregistrement, des stérilisateurs et des systèmes de filtration de l'air;

— les méthodes utilisées pour prévenir la contamination, et particulièrement les techniques de nettoyage. Indiquer le type de désinfectant, la fréquence, le mode d'utilisation et les autres techniques;

— les techniques de surveillance de l'air ambiant en vue de déceler la présence de bactéries et de matières particulaires. Indiquer la fréquence des déterminations et les normes écrites visant la qualité de l'air;

— le type et le nom de marque (si possible) de l'équipement utilisé pour la production et l'entreposage de l'eau. Décrire l'approvisionnement en eau, la fréquence de nettoyage de l'équipement, la durée et les conditions d'entreposage, la fréquence des analyses visant à déceler la présence de pyrogènes, les mesures de conductivité ou toute autre analyse;

— toute technique supplémentaire utilisée pour garantir la qualité du produit fini comme, par exemple, l'inspection afin de relever la présence de substances étrangères et l'épreuve d'étanchéité pour les ampoules.

INDEX

PLANT MASTER FILE/FICHE MAÎTRESSE DE FABRICATION

VOLUME PAGE

PREMISES/LOCAUX

C.02.004 (a)
(b)
(c)

EQUIPMENT/ÉQUIPEMENT

C.02.005 (a)
(b)
(c)

PERSONNEL

C.02.006

SANITATION/HYGIÈNE

C.02.007 (1)
(2)(a)
(2)(b)

RAW MATERIAL TESTING/ANALYSE DES MATIÈRES PREMIÈRES

C.02.009 (1)
(2)
(4)
(5)

C.02.010 (1)
(2)

MANUFACTURING CONTROL/CONTRÔLE DE LA FABRICATION

C.02.011

C.02.012 (a)
(b)
(c)

QUALITY CONTROL DEPARTMENT/SERVICE DU CONTRÔLE DE LA QUALITÉ

C.02.013 (1)
(2)

C.02.014 (1)
(2)
(3)
(4)

C.02.015 (1)
(2)
(3)

PACKAGING MATERIAL TESTING/ANALYSE DU MATÉRIEL DE CONDITIONNEMENT

C.02.016 (1)
(2)
(3)

C.02.017 (1)
(2)

FINISHED PRODUCT TESTING/ANALYSE DU PRODUIT FINI

C.02.018 (1)
(2)
(3)

C.02.019 (1)

RECORDS/DOSSIERS

C.02.020 (1)(a)
(1)(b)
(1)(c)
(1)(d)
(1)(e)
(2)
(3)(a)
(3)(b)
(4)(a)
(4)(b)

C.02.021 (1)
(2)

C.02.022

C.02.023 (1)
(2)

C.02.024 (1)
(2)

SAMPLES/ÉCHANTILLONS

C.02.025 (2)

C.02.026

STABILITY/STABILITÉ

C.02.027

C.02.028

STERILE PRODUCTS/PRODUITS STÉRILES

C.02.029 (a)
(b)
(c)

Canada